

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE
Faculté de génie
Département de génie électrique et de génie informatique

Conception d'un système d'alignement
temporel basé sur une sonde temporelle pour
le scanner LabPET II

Mémoire de maîtrise
Spécialité : génie électrique

Arnaud Samson

Sherbrooke (Québec) Canada

Décembre 2017

MEMBRES DU JURY

Réjean Fontaine

Directeur

Roger Lecomte

Codirecteur

Jean-François Pratte

Évaluateur

Cetin Aktik

Évaluateur

RÉSUMÉ

La tomographie d'émission par positrons est une technique d'imagerie médicale importante dans les domaines clinique et préclinique. Elle permet de diagnostiquer des cancers, des maladies cardiovasculaires ou encore des maladies neurodégénératives. Dans le domaine préclinique, la TEP permet de mener des recherches de pointe pour mieux comprendre les métabolismes au niveau moléculaire afin de développer des thérapies ciblées qui seront utilisées dans la médecine de demain. C'est pourquoi, depuis plus de quinze ans, le Groupe de Recherche en Appareillage Médical de Sherbrooke (GRAMS) et le Centre d'Imagerie Moléculaire de Sherbrooke (CIMS) collaborent pour concevoir des scanners TEP permettant d'obtenir des images avec un contraste et une résolution inégalée. Pour obtenir ces images, les paramètres des scanners doivent être optimisés de manière minutieuse. L'un des paramètres les plus importants en TEP est la mesure temporelle pour minimiser les coïncidences fortuites et ainsi améliorer le rapport signal sur bruit de l'image. La mesure temporelle peut être entachée d'une part, de bruit statistique provenant de différentes sources comme le bruit thermique, le bruit d'amplification, la pente du signal au point de discrimination et d'autre part, les variations systémiques qui peuvent être corrigées par un traitement approprié de l'information. Le travail présenté dans ce mémoire porte sur la conception d'une nouvelle méthode embarquée et automatisée faisant appel à une sonde d'alignement temporel pour effectuer cet alignement et corriger la dispersion temporelle systémique dans le scanner. Cette méthode a été testée sur le scanner LabPET II, la dernière génération de scanner développé au GRAMS et a permis une amélioration de la mesure temporelle de 47 %.

Mots-clés : Imagerie moléculaire, tomographie d'émission par positrons (TEP), alignement temporel, imagerie médicale, sonde temporelle, FPGA, système électronique embarqué, convertisseur temps-numérique.

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier mes directeurs de recherche, Réjean Fontaine et Roger Le-comte qui ont su me transmettre leur passion pour la recherche. Merci pour leur patience (3 ans de maîtrise c'est long) et leur soutien tout au long de l'accomplissement de ce projet.

Merci à la gang des colocs ; Jonathan pour avoir su accueillir un Français au tout début de son expédition au Québec sans trop le juger sur son parler tout croche, William mon compagnon de "gambling" rédactionnel (soit dit en passant que je perds à chaque fois) et de patentage de tables en noyer plus ou moins bancales, Nadia pour sa générosité, sa gentillesse et ses talents culinaires, Geneviève pour sa joie de vivre et son habileté remarquable à compter les tables et les chaises (20 de chaque) et Marianne pour sa gentillesse et son expertise dans l'art de rendre Jonathan moins grognon. Avec vous j'ai vécu des moments merveilleux dans la *frat house*. Merci à vous de m'avoir supporté pendant tout ce temps.

Merci à tous les membres du GRAMS, du GRAMS3D et du CIMS grâce à qui ces trois dernières années (dans ce contexte c'est trop court) ont été si riches de rencontres, de réflexion et d'amitié. Merci à Caroline Paulin qui rend notre milieu de travail aussi agréable que jovial, merci à elle de rire avec nous, merci de nous écouter et enfin merci de s'occuper de nous comme elle le fait ; je pense que ce groupe ne fonctionnerait pas de la même façon sans elle. Merci à Jean-François Pratte pour toutes nos discussions autour d'une bonne bière ou plus. Merci à lui de m'avoir montré qu'on n'est pas obligé de rester sérieux pour faire de la bonne science. Merci à Audrey Corbeil Therrien, Christian Thibaudeau, Denis Pellé, Émilie Gaudin, Frédéric Nolet, Frédérik Dubois, Konin Calliste Koua, Larissa Njejimana, Louis Arpin, Luc Maurais, Mohamed Seydou Traore, Nicolas Roy, Nicolas Viscogliosi et Samuel Parent.

Un grand merci à mes parents qui m'ont soutenu lors de mon envol du nid familial, au début vers une autre ville, puis vers un autre continent. C'est grâce à vous si j'ai réussi à contredire mes professeurs du secondaire en devenant ingénieur et en faisant une maîtrise.

Enfin, merci à toi Élodie qui t'es si bien occupée de moi pendant ces dernières années, qui m'a permis de rester sain de corps et d'esprit. Merci à toi pour tous ces moments passés à rire de tout et n'importe quoi.

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Mise en contexte et problématique	1
1.2	Définition et objectifs du projet de recherche	3
1.3	Contributions originales	4
1.4	Plan du document	4
2	TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS (TEP)	5
2.1	Principes physiques et fonctionnement de la TEP	5
2.1.1	Les radiotraceurs et leurs applications	5
2.1.2	Positrons et mécanisme d'annihilation	6
2.2	Composants d'un scanner TEP	8
2.2.1	Scintillateur	9
2.2.2	Photodétecteurs	10
2.2.3	Traitement analogique du signal	14
2.2.4	Traitement des évènements TEP	14
2.3	Performances d'un scanner TEP	15
2.3.1	Contraste et ratio contraste sur bruit	15
2.3.2	Sensibilité	18
2.4	Conclusion	19
3	ALIGNEMENT TEMPOREL D'UN SYSTÈME	21
3.1	Résolution temporelle	21
3.1.1	Résolution temporelle intrinsèque d'un détecteur	21
3.1.2	Résolution temporelle en coïncidence	22
3.1.3	Résolution temporelle d'un scanner	22
3.2	Alignement temporel d'un scanner TEP	24
3.3	Conclusion	25
4	Le LabPET II	27
4.1	Module de détection	27
4.2	Système d'acquisition	28
4.3	Estampilles temporelles dans un FPGA	29
4.4	Conclusion	30
5	SYSTÈME D'ALIGNEMENT PAR SONDE TEMPORELLE POUR LE LABPET II	33
5.1	Avant-propos	33
5.2	Article	35
5.2.1	Abstract	35
5.2.2	Introduction	35
5.2.3	Materials and Methods	36

5.2.4	Results	42
5.2.5	Discussion	42
5.2.6	Conclusion	45
6	Discussion	47
6.1	Problèmes rencontrés	47
6.2	Comparaison de la méthode	48
7	CONCLUSION	49
7.1	Sommaire	49
7.2	Retour sur les objectifs et les contributions originales	50
7.3	Travaux futurs	50
	LISTE DES RÉFÉRENCES	53

LISTE DES FIGURES

2.1	Image TEP.	6
2.2	Création et annihilation d'un positron.	8
2.3	Représentation des différents types d'évènements TEP.	9
2.4	Représentation d'un tube photomultiplicateur.	11
2.5	Représentation d'un tube photomultiplicateur à anodes multiples.	12
2.6	Représentation d'une photodiode à avalanche.	13
2.7	Illustration de l'effet du CNR sur une image.	16
2.8	Représentation des différentes dégradations de la résolution spatiale.	17
3.1	Résolution temporelle intrinsèque.	23
3.2	Résolution temporelle en coïncidence (RTC).	23
3.3	Résolution temporelle globale.	25
4.1	Module de détection du LabPET II.	27
4.2	Chaîne d'acquisition analogique de l'ASIC du LabPET II.	28
4.3	Carte de traitement des signaux embarqués	29
4.4	Carte de coïncidences.	30
4.5	Représentation binaire d'un évènement TEP dans le LabPET II.	30
4.6	Simulation TDC.	31
5.1	The mouse version of the LabPET II scanner.	37
5.2	LabPET II detection module.	37
5.4	Timing probe electronic architecture.	38
5.3	Timing probe without the protective shield.	39
5.5	Implementation of the 312,5 ps FPGA based TDC.	40
5.6	Calibration configuration.	41
5.7	Time spectrum of the calibration probe.	43
5.8	Overall time spectra before and after the calibration.	43
5.9	Distribution of correction coefficients across the scanner.	44
5.10	Value of the correction coefficient.	44
5.11	Mean difference between coefficient sets as a function of probe acquisition duration.	45

LISTE DES TABLEAUX

2.1	Exemples de molécules utilisées en TEP et leurs applications.	7
2.2	Exemple de scintillateurs utilisés en TEP.	10
2.3	Résolution spatiale de différents scanners précliniques.	18
4.1	Table de correspondance du TDC 312,5 ps	31
5.1	Comparison of different calibration methods.	44

LISTE DES ACRONYMES

Les acronymes francophones sont utilisés dans ce document. Pour simplifier la compréhension du lecteur, une table de correspondance français/anglais est fournie.

Acronyme français	Définition française	Définition anglaise	Acronyme anglais
CTN	Convertisseur temps-numérique	<i>Time-to-Digital Converter</i>	<i>TDC</i>
DFC	Discriminateur à fraction constante	<i>Constant Fraction Discriminator</i>	<i>CFD</i>
MPLP	Matrice de portes logiques programmables	<i>Field-Programmable Gate Array</i>	<i>FPGA</i>
GRAMS	Groupe de recherche en appareillage médicale de Sherbrooke	-	-
IRM	Imagerie par résonance magnétique	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>	<i>MRI</i>
LMH	Largeur à mi-hauteur	<i>Full-Width at Half-Maximum</i>	<i>FWHM</i>
PAMP	Photodiode à avalanche monophotonique	<i>Single-Photon Avalanche Photodiode</i>	<i>SPAD</i>
PDA	Photodiode à avalanche	<i>Avalanche Photodiode</i>	<i>APD</i>
RCB	Rapport contraste sur bruit	<i>Contrast-to-Noise Ration</i>	<i>CNR</i>
RTC	Résolution temporelle en coïncidence	<i>Coincidence time resolution</i>	<i>CTR</i>
TDM	Tomodensitométrie	<i>Computed Tomography</i>	<i>CT</i>
TEMP	Tomographie d'émission monophotonique	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>	<i>SPECT</i>
TEP	Tomographie d'émission par positrons	<i>Positron Emission Tomography</i>	<i>PET</i>
TPM	Tube photomultiplicateur	<i>Photomultiplier Tube</i>	<i>PMT</i>
TPM-PMC	Tube photomultiplicateur à plaque de microcanaux	<i>Microchannel Plate Photomultiplier Tube</i>	<i>MCP-PMT</i>
TPM-AM.	Tube photomultiplicateur à anodes multiples	<i>Multi Anode Photomultiplier Tube</i>	<i>MA-PMT</i>

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte et problématique

En 1895, Whilhelm Conrad Röntgen découvrait les rayons X [6]. Depuis, l'imagerie médicale n'a pas cessé de se perfectionner. De nos jours, une multitude de techniques existe pour imager non seulement l'anatomie, mais aussi les processus métaboliques. Parmi les techniques d'imagerie anatomique se trouvent les rayons X, l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) ou encore l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui rendent possible l'exploration non invasive du corps humain. Plus récemment, l'imagerie fonctionnelle ou métabolique a permis d'ajouter de l'information aux images anatomiques en y représentant les processus physiologiques. La tomographie d'émission monophotonique (TEMP), l'IRM fonctionnelle et la tomographie d'émission par positrons (TEP) sont les méthodes les plus utilisées dans ce domaine. L'image TEP est souvent fusionnée avec une image TDM ou IRM, particulièrement en oncologie, en neurologie ou encore dans le dépistage de maladies cardiovasculaires [15], afin d'augmenter l'efficacité du diagnostic. La TEP se trouve aussi très présente dans le milieu des études précliniques pour étudier le fonctionnement des médicaments de demain [49]. C'est pourquoi, depuis plus de 15 ans, le Groupe en Appareillage Médical de Sherbrooke (GRAMS) et le Centre d'Imagerie Moléculaire de Sherbrooke (CIMS) travaillent en collaboration étroite pour concevoir des scanners TEP précliniques.

Le LabPET II, la dernière génération de scanners développés à Sherbrooke, jouit d'une résolution spatiale submillimétrique. L'architecture unique de ce scanner, basé sur la technologie des photodiodes à effet avalanche (PDA) couplé individuellement à des cristaux scintillateurs, le rend particulièrement performant. La modularité de ce scanner lui permet de prendre plusieurs configurations pour satisfaire les besoins des biologistes qui utilisent différents modèles animaux pour étudier certains métabolismes dans les conditions s'apparentant le plus à l'humain. Les configurations actuelles sont conçues pour des lapins (36 864 détecteurs) ou des souris (6 144 détecteurs). Le LabPET II cartographie et quantifie la concentration d'un traceur radioactif au sein des organes du sujet. Le traceur injecté est constitué d'une molécule à laquelle on a substituée un atome par un atome instable

qui émet des positrons¹. Après avoir perdu son énergie cinétique fournie par la désintégration du noyau radioactif, le positron s'annihilera avec un électron du milieu pour produire deux photons d'annihilation de 511 keV en directions diamétralement opposées. Un scanner TEP se compose donc d'anneaux de détecteurs capables d'arrêter ces photons d'annihilation, de leur attribuer une estampe de temps et d'en mesurer l'énergie. À partir de l'énergie mesurée, un premier tri peut alors être réalisé pour exclure les photons ayant effectué une diffusion Compton². Dans un second temps l'estampille temporelle servira à un engin de coïncidence pour apparier les photons issus d'une annihilation en utilisant la différence de temps (Δ_t) entre la détection du premier et du deuxième photon d'annihilation (δ_{t1} et δ_{t2}). Si le Δ_t d'un couple de photons est compris dans une période de temps assez petite, variant entre la nanoseconde aux centaines de picosecondes, alors ces photons sont considérés comme provenant de la même annihilation. Cette période de temps est appelée fenêtre de coïncidence et sa taille a un impact direct sur le ratio signal sur bruit (RCB) du système. En effet, une fenêtre trop grande augmente le nombre de coïncidences fortuites alors qu'une fenêtre trop petite diminue la sensibilité du scanner en rejetant les coïncidences vraies.

Ainsi, il est critique de sélectionner une taille de fenêtre optimale pour maximiser le rapport signal sur bruit du scanner. Cependant, la sélection de la taille de la fenêtre de coïncidence dépend étroitement de la résolution temporelle globale (RTG) du scanner. La RTG d'un scanner se définit par la largeur à mi-hauteur d'une fonction gaussienne appliquée sur l'histogramme de tous les Δ_t produits par le scanner. Cette mesure dépend de la résolution temporelle de chaque canal de détection ainsi que de la distribution de leurs valeurs médianes. La résolution temporelle des canaux de détection est dépendante des choix technologiques effectués lors de leur conception. Quant à la distribution de leur valeur médiane, elle est dictée par les différences de gain de l'électronique, les variations du nombre de photons détectés d'un canal à l'autre et dans une moindre importance les longueurs des traces électriques sur les circuits imprimés. Une fois le scanner assemblé, il est impossible de changer la résolution intrinsèque des canaux de détection, mais en revanche, il est possible de centrer la résolution de chaque canal de détection autour d'une même valeur afin de faciliter le traitement des événements par un algorithme simple. Ce processus est appelé alignement temporel et permet d'améliorer de manière significative la RTG d'un scanner TEP.

1. Un positron est une particule chargée positivement de même masse et de même spin qu'un électron : c'est l'antiparticule de l'électron.

2. Une diffusion Compton se produit quand un photon de haute énergie interagit avec une particule chargée. Cela se traduit par la diffusion du photon ainsi que par la perte d'une partie de son énergie. [10]

Par conséquent, l'alignement temporel est une procédure nécessaire pour obtenir les meilleures performances du scanner. Une fois ces variations connues, le scanner peut alors corriger les données pour approcher la RTG au plus près de la résolution intrinsèque. Il existe plusieurs méthodes pour effectuer un tel alignement, mais pour la plupart, ces techniques nécessitent des acquisitions longues et fastidieuses [33–35, 37]. En 2005, l'Institut neurologique de Montréal a proposé une nouvelle technique d'alignement temporel utilisant une sonde temporelle [62]. Cette sonde permet de mesurer le moment de l'émission d'un positron. À l'aide de cette information, un algorithme est capable de mesurer les déviations de chaque détecteur en moins de 5 minutes. Par la suite, plusieurs études ont montré que cette technique est plus précise et plus rapide que les techniques antérieures [24, 39, 41]. Le problème de ce type de sonde est qu'elle utilise un matériel radioactif intégré à la sonde et par conséquent elle est difficile à transporter et à stocker. C'est pourquoi en 2009, le CIMS et le GRAMS ont proposé leur version de la sonde d'alignement temporel pour le LabPET I [1, 4]. Cette sonde s'affranchit du problème du déplacement de sources radioactives d'un site à un autre en utilisant un scintillateur liquide dopé avec une petite quantité d'un radio-isotope émetteur de positrons de courte demi-vie, qui peut être préparé sur place et dont on peut disposer facilement après chaque utilisation. En revanche, il reste un problème commun à toutes ces sondes. En effet, elles ne peuvent pas s'utiliser directement avec les scanners de l'époque, car ces derniers ne peuvent pas effectuer d'acquisition avec un détecteur externe comme celui de la sonde.

1.2 Définition et objectifs du projet de recherche

Avec un nombre de détecteurs aussi important que celui du LabPET II, il devient nécessaire de mettre en place une solution d'alignement rapide et efficace, ceci amène donc à la question suivante :

Comment réaliser automatiquement l'alignement temporel de tous les canaux d'acquisition d'un système de tomographie d'émission par positrons à l'aide d'une sonde utilisée comme référence temporelle absolue ?

Partant de cette question, l'objectif principal du projet vise à concevoir un système automatisé d'alignement temporel pour le LabPET II. Cet objectif peut être séparé en deux sous objectifs : 1) concevoir l'électronique nécessaire à l'utilisation de la sonde dans le LabPET II ; 2) modifier le micrologiciel pour traiter les données en provenance de la sonde et ainsi procéder à l'alignement automatique du scanner.

1.3 Contributions originales

Les travaux présentés dans ce document décrivent le développement d'un système entièrement automatisé pour l'alignement temporel du scanner LabPET II. Bien que cette méthode d'alignement se base sur des techniques existantes, elle se démarque par sa relation étroite avec l'électronique et le micrologiciel du scanner. En effet, cette méthode est la première à ne nécessiter aucune modification du scanner pour fonctionner. Le scanner et la sonde d'alignement ont été développés en parallèle pour permettre leur entière compatibilité. Le système est maintenant totalement fonctionnel et a été testé avec succès sur le premier modèle commercial de LabPET II souris.

1.4 Plan du document

Ce document s'articulera de la manière suivante : le chapitre 2 commence par introduire les notions de physique nécessaires à la compréhension des mécanismes de la TEP dans le but de mieux cerner l'enjeu de la calibration temporelle à base de sonde temporelle. Il se poursuit en décrivant les différentes chaînes de détection utilisées dans les scanners TEP, pour finir par l'étude des critères de qualité d'un scanner TEP. Le chapitre 3 décrit et compare les méthodes d'alignements temporels existantes. Le chapitre 4 expose les différentes étapes de conception du projet ainsi que les résultats obtenus à l'aide d'un article soumis dans la revue *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*. Enfin, le chapitre 5 présente un bilan du travail effectué durant ce projet de maîtrise ainsi que des pistes de réflexion pour les travaux futurs.

CHAPITRE 2

TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS (TEP)

Le mot tomographie vient du latin « tome » qui signifie coupure ou tranche et de « graphicus » qui vient du grec ancien « graphikós » qui signifie dessin. La TEP est donc une technique d'imagerie médicale qui permet de visualiser des tranches d'un sujet. Plus précisément, elle permet d'imager et quantifier la répartition d'un traceur radioactif au sein de ces tranches. Cette technique d'imagerie est dite moléculaire ou fonctionnelle car, contrairement aux modalités comme l'IRM ou la TDM qui produisent une image structurelle ou anatomique, elle permet l'observation de bioprocessus. Cependant, la TEP est principalement utilisée en conjonction avec la TDM et l'IRM pour avoir à la fois des images avec des informations métaboliques et anatomiques. Cette modalité d'imagerie est indispensable pour détecter certaines maladies de manière plus précoce car dans la majorité des cas les symptômes métaboliques apparaissent avant les manifestations anatomiques [52]. Ainsi, la TEP est principalement utilisée en oncologie, mais on la retrouve également en neurologie pour l'étude de maladies neurodégénératives comme l'Alzheimer, les démences et le Parkinson. La TEP est également utilisée en cardiologie pour l'étude de certaines pathologies cardiovasculaires [9, 15].

La conception de scanners capables de fournir des images pour ces pathologies nécessite une compréhension de la physique et des systèmes électroniques. Ce chapitre s'attarde à présenter les principes directeurs de ces disciplines pour bien comprendre le cahier des charges de la sonde temporelle et l'impact de la calibration temporelle sur un scanner TEP.

2.1 Principes physiques et fonctionnement de la TEP

2.1.1 Les radiotraceurs et leurs applications

Tel que mentionné dans le chapitre précédent, un scan TEP débute par l'administration d'un traceur radioactif au patient par voie intraveineuse, orale ou autre. Ce traceur se compose d'une molécule dont un des atomes a été substitué par un isotope radioactif. Cette molécule peut être un composé produit ou consommé habituellement par le sujet ou

encore un composé artificiel. Les radioisotopes principalement utilisés en TEP sont : ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr et ^{82}Rb . Ces radioisotopes sont choisis pour leur mode de désintégration produisant un positron. Quant aux radiotraceurs, une liste non exhaustive ainsi que leurs champs d'application sont présentés dans le tableau 2.1. Le traceur le plus répandu dans le domaine clinique est le ^{18}F -FDG (2-désoxy-2- (^{18}F) fluoro-D-glucose) [19]. Cette molécule est un analogue du glucose consommé par les cellules du corps. Ce traceur est très utile en oncologie, car les cellules cancéreuses se reproduisent de manières anarchiques et par conséquent nécessitent un apport plus grand en énergie sous forme de glucose ou dans le cas présent de son analogue radioactif. Ainsi la position d'un cancer dans une image TEP sera révélée par une concentration anormalement élevée de radioactivité dans ces cellules. (Figure 2.1).

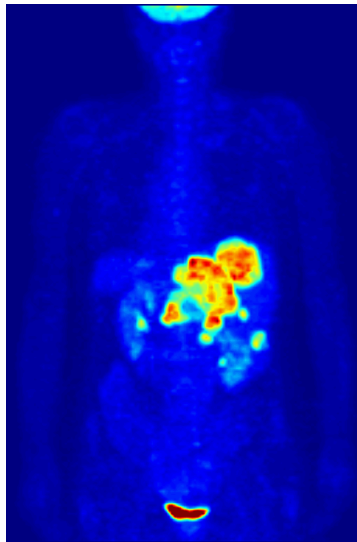


Figure 2.1 Image TEP d'un patient atteint d'un cancer colorectal avec des métastases au foie.

Ces radiotraceurs sont choisis pour leur rôle dans les processus biochimiques ou métaboliques intervenant au sein de divers tissus ou organes de l'organisme. Les scanners se basent sur la détection de photons énergétiques provenant de l'annihilation du positron avec un électron pour reconstruire une cartographie de la concentration du traceur au sein du sujet tel qu'il le sera expliqué dans les prochaines sous-sections.

2.1.2 Positrons et mécanisme d'annihilation

Un positron est une particule en tout point identique à l'électron à l'exception de sa charge qui est positive, c'est d'ailleurs, l'antiparticule de l'électron. Lors de la désintégration du radioisotope inclus dans le traceur radioactif, un positron est émis. Lors de ce processus,

Tableau 2.1 Exemples de molécules utilisées en TEP et leurs applications. *
Distribués commercialement / Disponible / En développement au CIMS

Traceur *	Application
Métabolisme	
^{18}F Fluorodeoxyglucose (FDG)	Étude du métabolisme du glucose
Na^{18}F	Étude des métastases osseuses
^{18}F Fluorothymidine (FLT)	Étude de la prolifération des cellules cancéreuses
^{11}C Methionine ^{18}F FET	Étude de la synthèse des protéines et du transport des acides aminés
^{11}C Acetate	Étude du métabolisme de l'oxygène
^{11}C Acetoacetate	Étude du métabolisme des corps cétoniques
^{11}C Palmitate	Étude de la β -oxydation et du métabolisme des lipides
Fonction	
H_2^{15}O	Étude de la circulation sanguine du cerveau [27]
^{13}N H_3	Étude de la circulation sanguine myocardique [58]
^{18}F Galacto-RGD	Étude de l'angiogénèse
^{18}F MISO, ^{18}F FAZA, ^{64}Cu ATSM	Étude des cellules hypoxiques
$^{18}\text{F}/^{64}\text{Cu}$ Annesin-V, ^{18}F ML-10	Étude de l'apoptose
^{11}C PiB	Étude de la maladie Alzheimer (plaques amyloïde) [44]
^{82}Rb	Diagnostic de maladie coronarienne (Athérosclérose)[64]
Récepteur / Enzyme / Transporter	
$^{68}\text{Ga}/^{64}\text{Cu}$ F(ab)2-Herceptin	Étude des récepteurs HER2
^{18}F Fluoroestradiol	Étude du statut hormonale du cancer du sein
$^{18}\text{F}/^{64}\text{Cu}$ peptides	Étude du cancer de la prostate et du sein
^{18}F Fluorouracil, ^{11}C BCNU, ^{13}N Cisplatin	Contrôle de la thérapie des tumeurs
$^{18}\text{F}/^{124}\text{I}$	Détection de l'expression d'un gène

un proton p^+ du noyau se transforme en un neutrino ν en émettant un positron e^+ (Figure. 2.2).

$$p^+ \rightarrow n + e^+ + \nu + \text{énergie} \quad (2.1)$$

Le positron perd ensuite son énergie cinétique par effet Coulomb dans le milieu qui l'entoure. La distance parcourue par le positron varie en fonction de son énergie d'éjection et du radiotraceur utilisé. Cette distance varie de 0,23 mm RMS pour un positron issu d'un atome de ^{18}F   2,6 mm RMS pour un atome de ^{82}Rb [11]. Lorsque le positron a perdu suffisamment d'énergie cinétique, il s'annihile avec un électron et produit deux photons d'annihilation possédant une énergie de 511 keV ¹ et qui sont émis de manière diamétralement opposée $\pm 0,25^\circ$ selon l'énergie cinétique résiduelle au moment de l'annihilation (figure 2.2). Le rôle de la caméra TEP est de détecter et caractériser ces photons dans le but d'en faire une image.

Lors de la détection des photons par le scanner, 4 cas peuvent se produire. 1) Les deux photons d'annihilation pénètrent dans deux détecteurs du scanner et sont appariés par le

1. Cette énergie correspond à la somme de l'énergie d'un positron et d'un électron au repos divisée entre les deux photons d'annihilation.

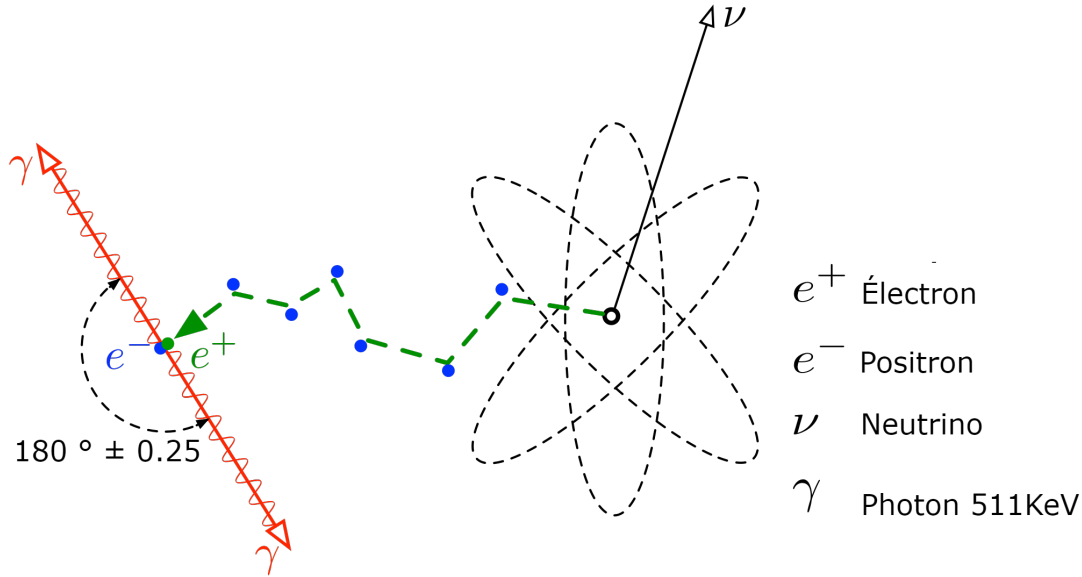


Figure 2.2 Création et annihilation d'un positron [30].

logiciel. Ce sont les événements dits *vrais* (figure 2.3-a). 2) Un des deux photons d'annihilation subit un changement de trajectoire à cause de l'effet Compton. Cette déviation peut se produire dans le sujet ou dans un scintillateur. Ces événements diffus diminuent le contraste de l'image car la ligne de réponse ne coïncide pas avec le lieu de l'émission du positron. C'est une *diffusion Compton* (figure 2.3-b). 3) Deux photons issus de deux annihilations différentes sont appariés par le scanner. Ces coïncidences sont dites *fortuites* (figure 2.3-c). 4) Un seul des deux photons d'annihilation est détecté par le scanner (figure 2.3-d). On a alors aucune coïncidence et l'événement sera ignoré.

2.2 Composants d'un scanner TEP

Un anneau de plusieurs détecteurs juxtaposés intercepte les photons d'annihilation et extrait l'information pertinente pour la reconstruction d'images. Les mesures temporelles et spectroscopiques se réalisent en plusieurs étapes, prenant chacune place dans un étage différent de la chaîne de détection. Tout d'abord, un scintillateur transforme le photon d'annihilation en photons de scintillation avec une énergie plus basse (section 2.2.1). Les photons de scintillation sont ensuite captés et transformés en signal électrique dans un photodétecteur (section 2.2.2). Enfin, le signal électrique issu des photodétecteurs est mis en forme et caractérisé par un circuit électronique pour déterminer l'énergie et le moment d'interaction du photon d'annihilation dans le scintillateur (section 2.2.3). Ce signal est alors transmis à l'engin de coïncidence pour appairer les événements issus de la même annihilation. Cette section décrit plus en détails les différents éléments de la chaîne d'acqui-

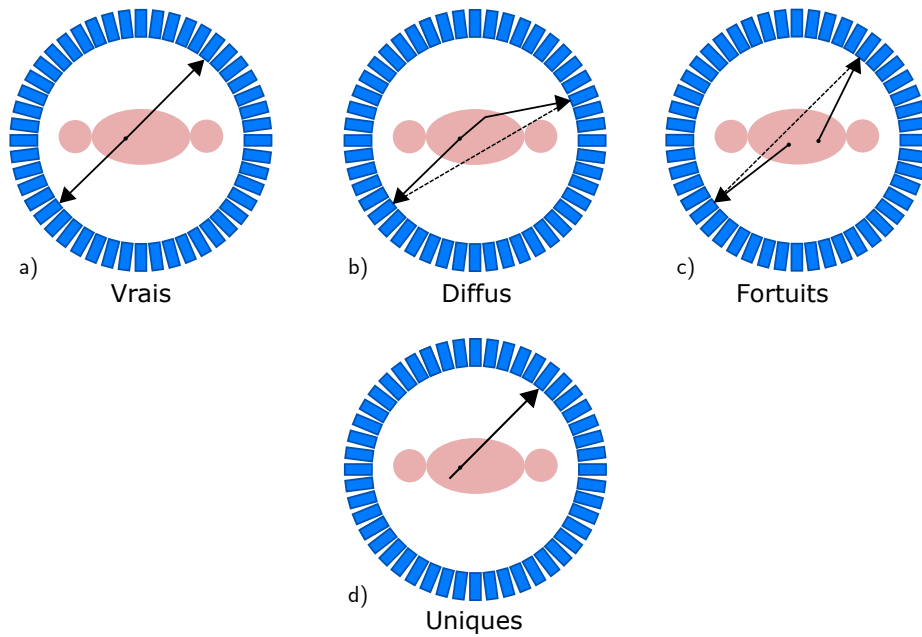


Figure 2.3 Représentation des différents types d'événements TEP.

tion d'un scanner TEP en passant par les scintillateurs, les photodétecteurs, l'électronique de conditionnement du signal ainsi que la détection des coïncidences.

2.2.1 Scintillateur

Le scintillateur a pour fonction d'arrêter les photons d'annihilation et de convertir leur énergie en lumière dont la longueur d'onde est compatible avec la sensibilité du photodétecteur. Ce procédé de conversion produit une quantité de photons de scintillation appelé rendement lumineux, proportionnelle à l'énergie du rayon absorbé. La densité du scintillateur joue un rôle important dans son pouvoir d'arrêt. En effet, un matériau plus dense permet une meilleure absorption des photons de haute énergie. Enfin, la production des photons de scintillation en fonction du temps dans le scintillateur suit une loi statistique dite de la double exponentielle. Cette loi statistique représente la création et la dissipation des photons de scintillation à l'intérieur d'un scintillateur. Les deux composantes exponentielles représentent respectivement la montée et la descente de ce signal. Les constantes de temps de ces exponentielles sont propres à chaque scintillateur et déterminent la rapidité du processus de conversion [28, p. 233]. À ses débuts, la TEP a tiré profit des scintillateurs basés sur les scintillateurs à base d'iodure de sodium (NaI). Actuellement, les fabricants de scanners se tournent davantage vers l'orthosilicate de lutécium dopée au cérium (LSO)

et ses dérivés pour leur meilleure constante de temps. Le tableau 2.2 présente une liste non exhaustive des scintillateurs les plus utilisés par les scanners TEP.

Tableau 2.2 Exemple de scintillateurs utilisés en TEP [46, 55–57].

Caractéristiques	NaI(Tl)	BGO	LSO	LYSO
Densité (g/cm ³)	3,67	7,13	7,1	7,19
Temps de déclin (ns)	250	300	41	40
Rendement lumineux (photons / keV)	38	8 - 10	32	10-11
Longueur d'onde(nm)	415	480	420	420

Le scintillateur utilisé avec la sonde temporelle présentée dans ces travaux est différent de ceux couramment utilisés en TEP, car il ne réagit pas avec les photons de scintillation, mais plutôt avec l'excès d'énergie cinétique déposé par le déplacement du positron. Ce scintillateur est un liquide (Ultima Gold de Perkin Elmer) qui peut être mélangé avec un émetteur de positrons liquide comme le ¹⁸F-FDG et ainsi former une solution qui émet de la lumière pour chaque positron libéré à l'intérieur de la solution. Ce scintillateur a été choisi pour que la sonde temporelle ne demeure pas radioactive après son utilisation, contrairement à l'assemblage de Hancock et al. [24] qui utilise une source de sodium incluse dans un scintillateur plastique. La lumière émise par le Ultima Gold est compatible avec les photodétecteurs typiques puisque la longueur d'onde de la lumière émise se situe entre 430 nm et 455 nm avec un temps de déclin de 6,2 ns [4].

2.2.2 Photodétecteurs

Les scintillateurs sont couplés à un photodétecteur ayant pour but de transformer les photons de scintillation en charge électrique. Afin d'obtenir un transfert maximal de photons, les parois du scintillateur sont recouvertes d'une substance réfléchissante favorisant leur extraction vers l'extrémité où est localisé le photodétecteur. Celui-ci a pour mission de transformer l'information lumineuse en un signal électrique proportionnel au nombre de photons émis par le scintillateur. Il existe plusieurs types de photodétecteurs possédant des caractéristiques et des performances différentes. Les principaux détecteurs utilisés en TEP sont : les tubes photomultiplicateurs (TPM), les tubes photomultiplicateurs à anodes multiples (TPM-AM), les photodiodes avalanches (PDA), plus récemment les photomultiplicateurs sur silicium (SiPM) et finalement de manière plus rare des matrices de photodiodes à avalanche monophotoniques (PAMP) opérées en mode Geiger [29].

Dans le cadre de ce travail, il est nécessaire de choisir un photodétecteur capable de détecter la lumière provenant du scintillateur liquide de manière rapide pour minimiser l'impact

du détecteur sur l'étalonnage temporel du scanner. C'est pourquoi les différents types de photodétecteurs utilisés en TEP sont présentés et comparés dans ce chapitre.

Tubes photomultiplicateurs

Les tubes photomultiplicateurs fonctionnent sur le principe de la production d'avalanches d'électrons. Ils sont constitués d'un tube sous vide avec une photocathode à l'entrée dont la fonction est de produire des électrons lors de l'excitation par un photon. L'intérieur du tube est constitué de plusieurs dynodes, chacune ayant une tension progressive. Lorsqu'un photon frappe la photocathode, l'électron libéré se dirige vers la première dynode sous l'action du champ électrique. L'accélération produite par le champ électrique est suffisante pour que l'impact arrache quelques électrons de la dynode qui sont, à leur tour, accélérés vers la seconde dynode et ainsi de suite, créant un effet d'amplification. L'intérieur du tube est sous vide pour faciliter le déplacement de l'avalanche d'électrons. À la fin, l'anode du tube photomultiplicateur est connectée à l'électronique de lecture du système qui mesure un signal électrique proportionnel à l'énergie déposée dans le scintillateur. La figure 2.4 schématise ce processus.

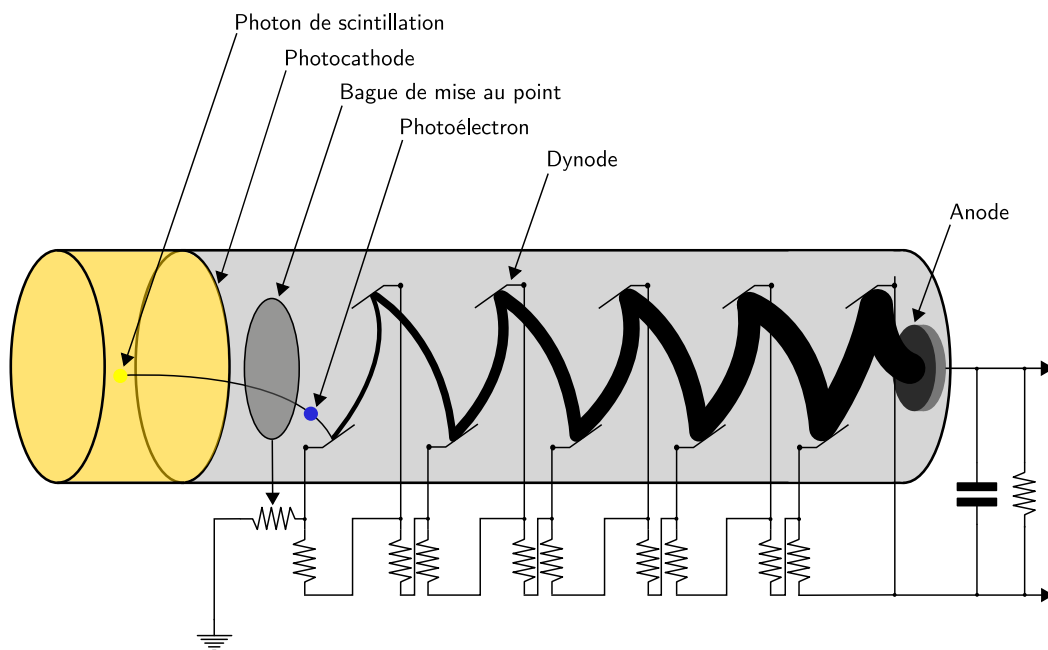


Figure 2.4 Représentation d'un tube photomultiplicateur (adapté de [60, p. 98]).

Ces dispositifs ont l'avantage de posséder une grande précision temporelle ainsi qu'un très bon rapport signal à bruit. En revanche, ils nécessitent d'être polarisés à une tension très élevée, jusqu'à plusieurs milliers de volts. De plus, l'alimentation doit être très stable car le facteur de multiplication de l'avalanche à chaque dynode est dépendant de sa polarisation.

Enfin, les TPM sont volumineux et doivent être organisés en caméra d'Anger [48] pour mesurer l'information spatiale sur la localisation du scintillateur qui scintille. Pour cela, un groupe de TPM est assemblé en dessous d'un bloc scintillateur de manière à former une matrice. L'information sur la position est calculée en fonction de l'intensité des signaux des TPM.

Il existe des alternatives aux TPM classiques, ce sont les tubes photomultiplicateurs à anodes multiples. Ceux-ci permettent d'avoir une information spatiale dans un espace plus restreint. Pour cela, le TPM possède plusieurs anodes surmontées par des micro-canaux de dynodes qui dirigent l'avalanche d'électrons vers deux groupes d'anodes entrelacées (figure 2.5).

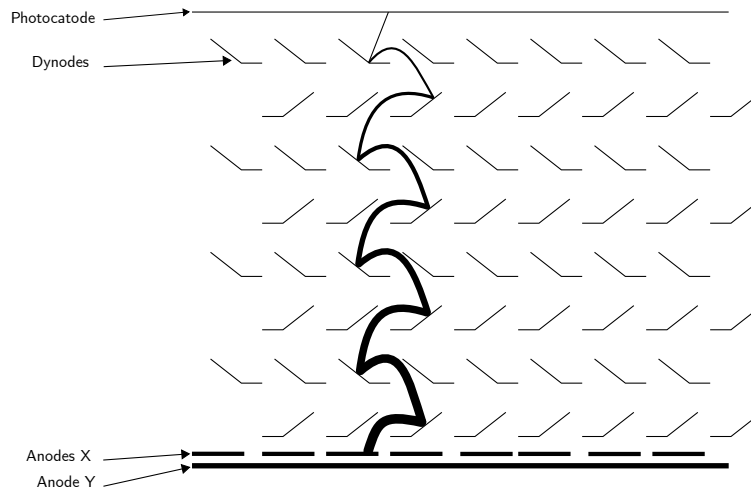


Figure 2.5 Représentation d'un tube photomultiplicateur à anodes multiples.

Photodiodes

En TEP, les photodiodes à avalanches (PDA) et les photomultiplicateurs sur silicium (SiPM) sont les plus utilisées. Les PDA sont des diodes classiques avec un mécanisme d'amplification interne par impact électronique qui crée une avalanche proportionnelle similaire à celle des TPM ; alors que les SiPM et les PAMP ont un mécanisme non linéaire d'amplification. Ces dernières seront abordées plus loin dans cette section

Les PDA sont des photodiodes opérées avec une tension suffisamment élevée pour accélérer les électrons et créer une avalanche par ionisation. Il existe plusieurs topologies de PDA possédant des propriétés différentes. La figure 2.6 représente une topologie *reach through* dans laquelle la lumière est absorbée à l'entrée de la photodiode et l'avalanche produite au niveau de la jonction PN. La zone neutre au centre a pour but de favoriser l'absorption des photons de scintillations. Les PDA sont intéressantes car elles sont compactes et

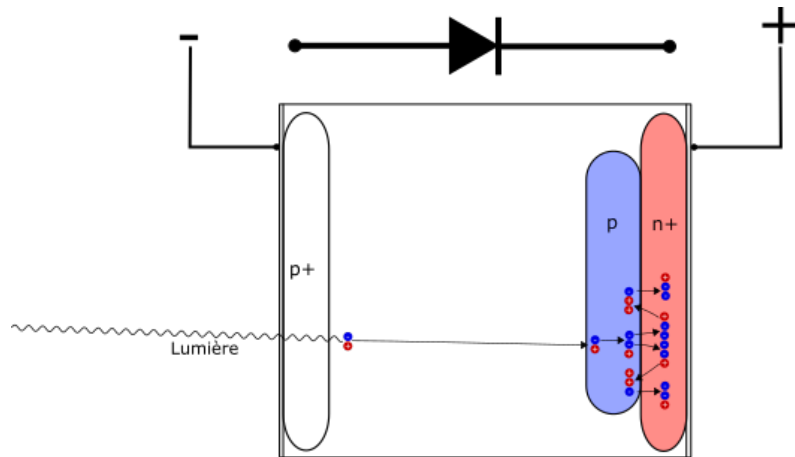


Figure 2.6 Représentation d'une photodiode à avalanche.

insensibles aux champs magnétiques, une caractéristique très pratique pour des scanners bimodaux TEP/IRM. De plus, elles ont un meilleur rendement quantique (nombre de charges primaires créées par rapport au nombre de photons absorbés) que les TPM [28, p. 297-298]. En revanche la présence de champs électriques intenses favorisent des courants de fuite rendant les PDA plus sujettes à générer du bruit causant un rapport signal à bruit faible nécessitant la conception de circuits de préamplification complexes pour la lecture de leurs signaux.

Contrairement aux PDA, les PAMP sont des photodiodes à avalanche opérées en mode Geiger, c'est-à-dire au-delà de la tension de claquage, ce qui en fait des détecteurs métastable par défaut. Lors de la création d'une paire électron-trou, le champ électrique sera suffisant pour créer une avalanche autosuffisante qui nécessite un circuit d'étouffement externe pour l'arrêter. De plus, ces PAMP sont sensibles au bruit thermique et aux pièges du réseau cristallin du silicium. Toutefois, en les utilisant sous forme de matrices, mieux connu sous le nom de photomultiplicateur sur silicium (de l'anglais SiPM), elles deviennent très utiles grâce à leur capacité à mesurer des photons uniques avec une très grande précision temporelle. Elles combinent également la taille et l'immunité au champ magnétique des PDA [53].

Choix du photodétecteur de la sonde temporelle

La sonde d'étalonnage temporel nécessite un photodétecteur compatible avec la longueur d'onde émise par le scintillateur liquide ainsi qu'une précision temporelle suffisante pour ne pas impacter l'étalonnage temporel du scanner. En considérant ces requis, le module PMT H10721-210 de Hamamatsu a été sélectionné pour son temps de montée de 0,57 ns, sa sensibilité optimale à une longueur d'onde autour de 400 nm ainsi que son module

d'alimentation embarqué qui évite le développement d'un circuit d'alimentation haute tension.

2.2.3 Traitement analogique du signal

Le photodétecteur génère une charge à sa sortie qui doit être convertie et amplifiée pour pouvoir mesurer les informations nécessaires à la création d'une image TEP. Ces étapes sont différentes d'un scanner à l'autre et varient en fonction de la nature du signal produit par le photodétecteur. Dans le LabPET II, la sortie des PDA est reliée à un circuit intégré à application spécifique (ASIC) ayant pour mission de traiter le signal analogique. La première section contient un amplificateur de charge qui convertit le signal des PDA en tension. Cette tension est filtrée par une filtre de suppression des pôles et des zéro pour contrer les effets indésirables de l'amplificateur. Enfin, une chaîne de mise en forme du signal réalisée autour d'un filtre CR-RC du premier ordre permet d'optimiser l'extraction de la mesure temporelle et de l'énergie pour un circuit de mesure du temps au-dessus d'un seuil (adapté de l'anglais *Time-over-threshold*, ToT) [18]. Dans ce circuit, deux comparateurs détectent le croisement du signal d'entrée et génèrent des fronts montants qui permettront de sauvegarder l'état d'un compteur et d'une boucle à verrouillage de délais d'une résolution de 312,5 ps. Une relation non linéaire entre les temps de détection associés aux deux seuils permet de calculer l'énergie. L'estampille temporelle du franchissement du premier seuil est conservée pour fournir l'information temporelle sur le moment de la détection du photon. Cette méthode d'extraction de l'énergie et du temps permet d'obtenir les deux informations avec un seul circuit, mais cela se fait au détriment de la qualité de la mesure en énergie. Enfin, ces informations sont numérisées et transmises au reste du système d'acquisition.

2.2.4 Traitement des événements TEP

Comme il a été présenté dans la section 2.1.2, les événements enregistrés par le scanner se regroupent en plusieurs catégories (vrais, diffus, fortuits et uniques). Pour reconstruire les images, les vrais sont les plus recherchés car ils contiennent le maximum de l'information spatiale sur la position de l'annihilation malgré que certains algorithmes permettent d'estimer la ligne de réponse originelle des diffus [40]. La catégorisation des événements simples est effectuée par une série de tris, de fusions et d'algorithmes de correction se situant à plusieurs étapes du système d'acquisition [43]. La première étape de ce triage se réalise immédiatement après la mesure de l'énergie et consiste en une simple fenêtre d'énergie permettant de rejeter les événements avec une énergie trop haute ou trop basse pour provenir d'une annihilation. Ensuite, les événements passent par une étape de cor-

rection de leur mesure temporelle et énergétique. Après la correction, les événements sont ordonnés par des algorithmes de tri séries et parallèles suivant leurs temps d'arrivée dans les détecteurs pour être enfin transmis à l'engin de coïncidence qui a pour objectif d'apparier les photons dont l'information temporelle et géométrique (adresse du détecteur dans le scanner) s'apparente à un vrai. En parallèle, l'engin de coïncidence détermine le taux de fortuits en utilisant un flux d'événements retardé ou à partir du taux d'événements uniques [14].

2.3 Performances d'un scanner TEP

Les critères de qualité permettant d'évaluer les performances d'un scanner TEP sont : le ratio contraste à bruit (qui dépend principalement de la résolution temporelle et spatiale du scanner) et la sensibilité (qui dépend du pouvoir d'arrêt des scintillateurs, de l'angle solide ainsi que des temps morts du scanner). Cette section s'attache à présenter ces différents aspects des scanners TEP et ainsi comprendre quels sont les aspects d'un scanner amélioré par la calibration temporelle.

2.3.1 Contraste et ratio contraste sur bruit

Le contraste d'une image se calcule avec l'intensité d'une lésion et le fond de l'image selon :

$$C_l = \frac{|R_l - R_o|}{R_o}, \quad (2.2)$$

où R_l représente le taux de comptes de la zone d'intérêt et R_o celui de l'arrière plan de l'image. Le problème de cette mesure est qu'elle se base sur une moyenne de l'intensité dans les zones considérées. Ainsi, dans une image bruitée, le contraste peut être bon, mais des détails pourraient ne pas apparaître. C'est pourquoi, en imagerie médicale, le rapport de contraste sur bruit (RCB) exprime une meilleure métrique de la qualité de l'image car elle prend également en compte le bruit statistique [25] selon :

$$RCB = \frac{R_l - R_o}{\sigma}, \quad (2.3)$$

où σ représente la variance du bruit statistique associé au signal et au fond dans l'image :

$$\sigma = \sqrt{\sigma_{lesion}^2 + \sigma_{fond}^2}. \quad (2.4)$$

Selon le critère de Rose, un bon RCB est compris au-dessus de 3 à 5 selon la taille de la lésion. Comme le montre la figure 2.7, seul le niveau de bruit change. Les facteurs qui influencent le RCB sont : la résolution spatiale qui détermine la taille de la plus petite lésion observable, le taux d'événements diffus et la résolution temporelle (section 3.1) car elle influence la taille de la fenêtre de coïncidence et par conséquent la quantité de bruit sur l'image.

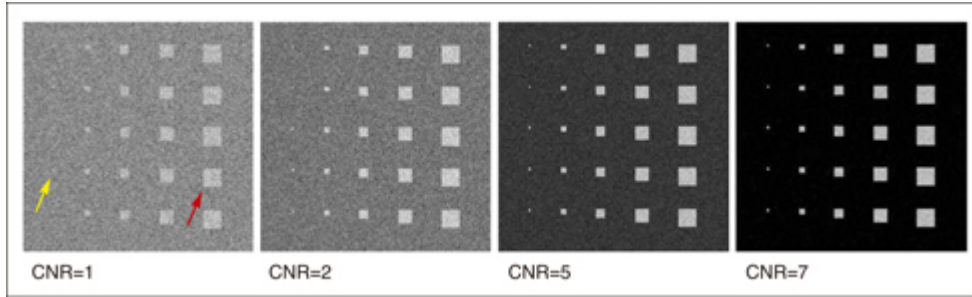


Figure 2.7 Illustration de l'effet du CNR sur une image [23].

Résolution spatiale

La résolution spatiale définit la plus petite distance permettant de distinguer deux zones dans une image [60]. Cette dimension est affectée par les facteurs décrits par l'équation 2.5 [13].

$$Res_{LMH} = a \sqrt{\frac{d^2}{2} + b^2 + (0,0022D)^2 + r^2} \quad (2.5)$$

où a dépend de l'algorithme de reconstruction, d est la taille du détecteur, b est le facteur de décodage de la position du scintillateur actif (dans le cas d'un décodage de position de type Anger), D est le diamètre du scanner fixé par la taille du sujet à scanner et r est la portée du positron (figure 2.8).

Les paramètres configurables lors de la conception d'un scanner pour améliorer la résolution spatiale sont b et d . Dans le cas du LabPET II, b est négligeable car les scintillateurs sont individuellement couplés à un photodétecteur et par conséquent ne nécessite pas de logique de décodage. Ensuite, d représente la taille d'un pixel du scanner donc la taille minimale de détection possible. Cela n'est vrai qu'au centre du scanner car lorsque la zone d'intérêt s'éloigne du centre, elle est soumise à un autre effet qui dégrade la résolution spatiale : l'erreur de parallaxe résultant de la profondeur d'interaction (PDI) (figure 2.8). La dégradation apportée par la PDI est proportionnelle aux sinus et cosinus de l'angle formé entre l'axe central de l'anneau et le détecteur. Ainsi, la PDI est plus importante

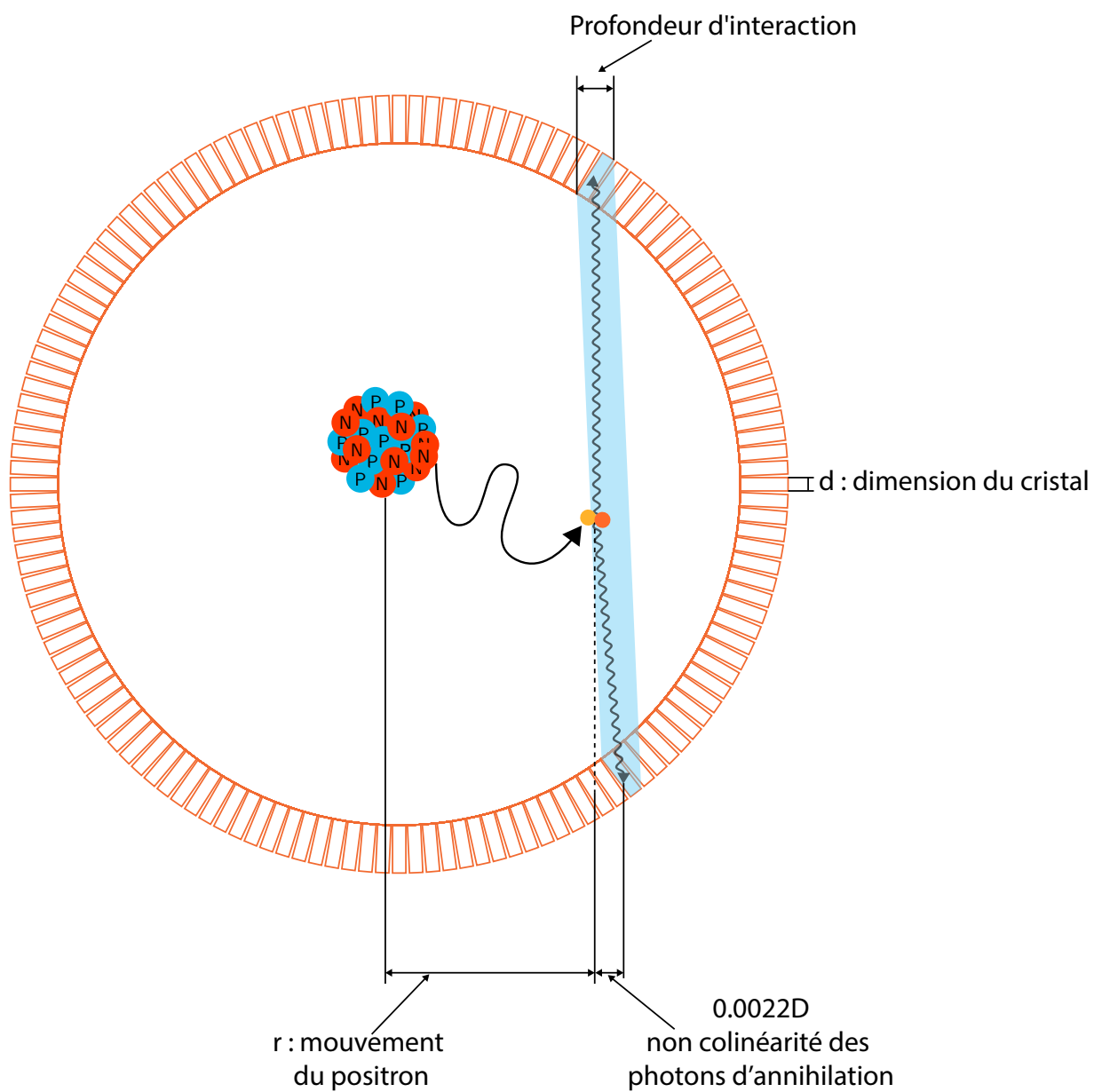


Figure 2.8 Représentation des différentes dégradations de la résolution spatiale.

en périphérie du scanner qu'au centre. L'effet de profondeur d'interaction peut être minimisé en ayant une approximation de la profondeur à laquelle le photon d'annihilation interagit dans le scintillateur. Pour cela, il existe des méthodes pour mesurer la profondeur d'interaction comme les *phoswich* [59] et les détecteur à double photodétecteur [22].

À titre d'exemple, le tableau 2.3 présente une liste des résolutions spatiales obtenues avec des scanners pour petits animaux.

Tableau 2.3 Résolution spatiale de différents scanners précliniques. [8, 50, 61]

Résolution	ClearPET	rPET	NanoPET/CT	LabPET I	LabPET II
Central	2 mm	1,6 mm	1,1 mm	1,3 mm	0,7 mm
Périphérique	2,4 mm	2,4 mm	<2 mm	2,6 mm	1,2 mm
(distance du centre)	(25 mm)	(20 mm)	(25 mm)	(25 mm)	(20 mm)

2.3.2 Sensibilité

La sensibilité d'un scanner TEP est déterminée par "le coefficient d'absorption de photons d'annihilation du système de détection ainsi que l'angle solide de l'objet imagé" [60]. Cet indice de performance dépend principalement de la géométrie du scanner ainsi que de l'efficacité des modules de détection (pouvoir d'arrêt et temps mort). La sensibilité dicte la dose de radioactivité injectée au sujet ainsi que la durée de l'acquisition. En effet, pour reconstruire une image, les algorithmes de reconstruction ont besoin d'un grand nombre d'événements en de coïncidences. Pour atteindre cet objectif, l'opérateur du scanner peut choisir d'augmenter la dose radioactive et ainsi augmenter le taux de désintégrations dans le sujet ou encore choisir de scanner le sujet avec une dose plus petite, mais pendant une durée plus longue. Un scanner sensible permettra de réduire la dose ou le temps d'acquisition. La sensibilité est un critère souvent décisif pour le choix d'un scanner car il dicte le nombre de patients à l'heure pouvant être scannés.

Pour un anneau TEP, la sensibilité théorique peut se calculer selon la formule 2.6 [7]. Dans cette formule, A représente l'angle solide, r le diamètre de l'anneau, ε l'efficacité des modules de détection et γ le coefficient d'atténuation du milieu. L'efficacité de détection peut être séparée en plusieurs facteurs : 1) les dimensions de la surface du scintillateur qui fait face au patient, 2) l'épaisseur du scintillateur et 3) la densité du scintillateur. Comme le montre l'équation 2.6, le paramètre dominant dans la sensibilité d'un scanner est l'efficacité de détection des modules qui est au carré. La sensibilité du scanner peut être

améliorée en ajoutant des détecteurs et/ou en utilisant des détecteurs plus efficaces. Cela passe par le choix de scintillateurs plus épais ou avec une meilleure capacité d'absorption.

$$S = \frac{A\varepsilon^2\gamma \times 3,7 \times 10^4}{4\pi r^2} \quad [\text{évènements}/(\text{s Ci cm}^3)] \quad (2.6)$$

2.4 Conclusion

La TEP est une méthode d'imagerie médicale incontournable de la médecine moderne. Elle permet d'observer les processus biochimiques, métaboliques et physiologiques soutenant la vie pouvant difficilement être examinés avec d'autres techniques d'imagerie. Cela rend cette modalité d'imagerie indispensable d'abord dans le domaine clinique en oncologie, neurologie et cardiologie et ensuite dans le milieu de la recherche préclinique pour l'étude des sujets animaux. Les recherches de pointe exigent des images TEP précises et quantitatives pour assurer la justesse des conclusions tirées de ces images. C'est pourquoi, plusieurs normes visent à encadrer les performances des scanners TEP. Le rapport contraste sur bruit des images produites par un scanner est lié, entre autres, aux performances temporelles du scanner. Ainsi, l'amélioration des performances temporelles d'un scanner et le maintien de ses valeurs nominales sont primordiaux pour produire des images de qualité. Cela passe par la sélection de détecteurs performants ainsi que la calibration temporelle des scanners.

CHAPITRE 3

ALIGNEMENT TEMPOREL D'UN SYSTÈME

En TEP, la précision de la mesure temporelle s'exprime comme la largeur à mi-hauteur d'un histogramme de la différence de temps de détection entre les événements provenant de 2 détecteurs. Elle influence le nombre d'événements fortuits qui se traduit par l'ajout de bruit dans l'image reconstruite. La dégradation de la mesure temporelle dans un scanner TEP provient de différentes sources de bruit statistique non corrélés (conversion des photons d'annihilation, bruit électronique, incertitude sur la mesure temporelle) et de sources de bruit systématique (non-uniformité des couples scintillateur/photodétecteur, tensions de polarisation des photodétecteurs, seuils analogiques de détection et dans une moindre mesure, la longueur des traces qui transportent le signal analogique des photodétecteurs à l'électronique de traitement).

Toutes ces non-uniformités parmi les canaux de détection d'un scanner ont pour effet d'élargir la résolution temporelle globale et par conséquent de dégrader la qualité des images produites par le scanner. Bien que les variations statistiques puissent être améliorées par la sélection de nouveaux composants, les variations systématiques peuvent être corrigées par un alignement approprié. C'est pourquoi l'alignement temporel permet de qualifier le décalage systématique de chaque détecteur pour ensuite le compenser dans le traitement numérique du signal. Ce chapitre a pour objectif de présenter le principe de résolution temporelle d'un scanner TEP. Par la suite, ce chapitre présente les différentes techniques d'alignement temporel qui permettent de palier la non-uniformité des canaux de détection d'un scanner.

3.1 Résolution temporelle

Pour expliquer la résolution temporelle d'un scanner ainsi que l'impact de la non-uniformité des détecteurs sur celle-ci, cette section fait appel à un cas d'un couple de détecteurs placé en coïncidence.

3.1.1 Résolution temporelle intrinsèque d'un détecteur

La résolution temporelle intrinsèque d'un détecteur provient des étapes nécessaires pour numériser le temps d'arrivée d'un photon d'annihilation dans un scintillateur. Chacune

de ces étapes apporte une incertitude à la mesure [12]. Dans un premier temps, la nature aléatoire de la conversion du photon d'annihilation en photons de scintillation et le transport de ceux-ci vers le photodétecteur contribuent à la dégradation de la mesure [31]. Cette dégradation se poursuit dans le photodétecteur puis dans l'électronique de mesure du temps par des effets de bruit électronique et de conversion du domaine continu au domaine discret. Toutes ces sources de bruit s'ajoutent à la mesure sous forme d'une somme quadratique et donnent la résolution temporelle intrinsèque du canal de détection qui s'apparente à une distribution gaussienne. La figure 3.1 représente la résolution temporelle intrinsèque des deux détecteurs fictifs centrés sur la même moyenne.

Le spectre des deux détecteurs se caractérise par sa LMH et sa moyenne. La moyenne dépend des facteurs invariants du détecteur comme son rendement lumineux, ses réglages (tension de polarisation, seuil de détection) ainsi que, de façon minimale, la longueur des traces entre le photodétecteur et le circuit de numérisation. La LMH du spectre quant à elle, est dépendante de tous les bruits du détecteur, additionnés en quadrature selon

$$\sigma_{\text{détecteur}}^2 = \sqrt{\sigma_{\text{scintillateur}}^2 + \sigma_{\text{photodétecteur}}^2 + \sigma_{\text{électronique}}^2} \quad (3.1)$$

3.1.2 Résolution temporelle en coïncidence

Contrairement à la résolution intrinsèque d'un détecteur, la résolution temporelle en coïncidence (RTC) s'obtient en générant un histogramme de la différence de temps entre la réception du premier et du deuxième photon d'annihilation dans deux détecteurs se faisant face (figure 3.2). Cette valeur dépend de la résolution intrinsèque de chaque canal de détection. En revanche, la position du spectre dépend de la moyenne individuelle de chaque détecteur. Dans la figure 3.2-b, les deux détecteurs ont la même moyenne, donc la RTC du couple de détecteurs est centrée sur zéro. Dans la figure 3.2-a, le spectre temporel est translaté vers la droite car un des deux détecteurs introduit un délai systémique dans la chaîne d'acquisition.

3.1.3 Résolution temporelle d'un scanner

De la même manière que la RTC, la résolution temporelle d'un scanner se mesure à l'aide d'un spectre en temps regroupant les événements provenant de toutes les paires de détecteurs du scanner dont la ligne de réponse passe par le champ de vue. La figure 3.3 représente la résolution temporelle d'un système à trois détecteurs (couleur bleue). Dans cette figure on constate que le désalignement d'un couple provoque un élargissement de la résolution temporelle globale du système même si la RTC individuelle de chaque couple

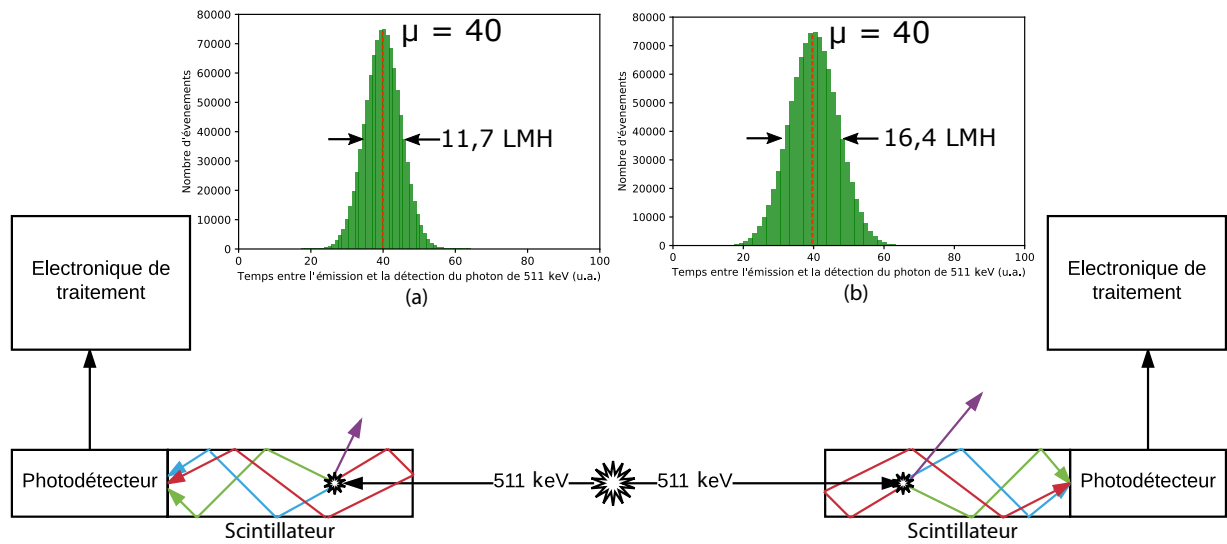


Figure 3.1 Couple de détecteurs TEP en coïncidence avec une représentation de leur résolution temporelle intrinsèque.

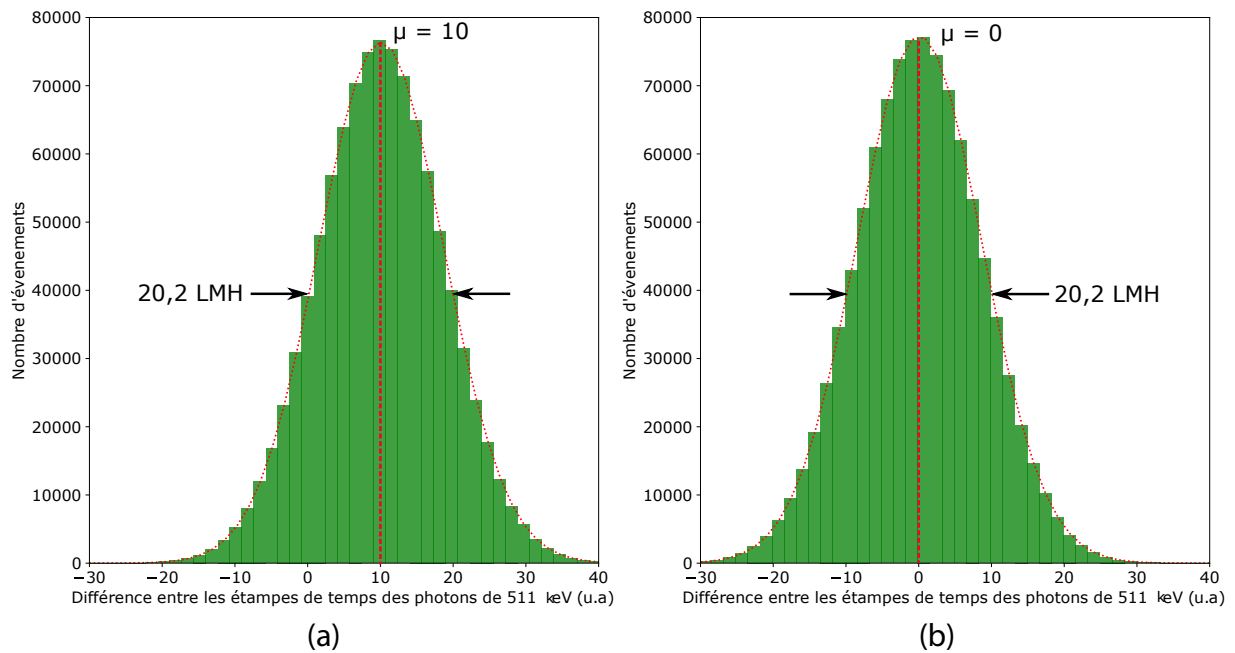


Figure 3.2 Résolution temporelle en coïncidence (RTC) d'un couple de détecteurs avec (a) et sans (b) délai.

de détecteurs est la même. Cette illustration montre à quel point l'alignement systématique des canaux de détection d'un scanner est crucial.

3.2 Alignement temporel d'un scanner TEP

L'alignement temporel d'un scanner TEP a pour objectif d'aligner la position médiane de la RTC de chaque couple de détecteurs dont la ligne de réponse passe par le champ de vue du scanner en ajoutant un décalage temporel positif ou négatif à chaque canal de détection du scanner. La difficulté de cette tâche vient du fait que la compensation d'un détecteur affecte la RTC de plusieurs lignes de réponse. Il est donc nécessaire de trouver un décalage qui optimise la RTC de toutes les lignes de réponse liées au détecteur modifié. Les méthodes permettant de résoudre ce problème sont listées dans cette section.

Les méthodes d'alignement temporel de scanners TEP peuvent être réparties en deux catégories. La première regroupe les méthodes se servant d'une acquisition standard du scanner ; c'est-à-dire que le scanner ne subit aucune modification de son électronique pour effectuer l'alignement. Dans ces méthodes, une tige [35, 37, 47] ou une mire [36] radioactive suivant la méthode utilisée est placée dans le scanner. Une méthode plus atypique utilise la radioactivité d'arrière-plan des scintillateurs de LSO [54]. L'acquisition effectuée avec ces sources permet d'obtenir la RTC de chaque ligne de réponse passant par le champ de vue du scanner. D'autres techniques se servent des données acquises lors d'un scan d'un sujet. Ensuite, un algorithme est appliqué sur les données obtenues lors de cette acquisition pour déterminer le décalage à appliquer à chaque détecteur ou bloc de détecteurs pour aligner les moyennes des RTC. L'algorithme d'alignement le plus répandu est un algorithme itératif [26, 35–37, 47, 54] ayant pour avantage d'être facile à implémenter mais nécessitant plusieurs acquisitions pour converger vers un minimum local. Plus récemment, des méthodes analytiques poussées [17, 38, 45, 51] permettent de retrouver les décalages en n'utilisant qu'une seule acquisition. En revanche, elles nécessitent plus de ressources informatiques pour déterminer les décalages.

L'autre grande catégorie de méthodes utilisées pour déterminer les coefficients de correction temporelle utilise un dispositif capable de détecter le mouvement d'un positron qui précède son annihilation [4, 24, 62]. Cette information permet de fournir une référence temporelle absolue sur l'émission du positron et permet de reconstruire les spectres temporels de chaque détecteur du scanner. Enfin, pour déterminer les décalages à appliquer aux détecteurs, il suffit de trouver la valeur médiane du spectre correspondant. L'inconvénient de cette méthode nécessite une modification du scanner pour traiter les données de la sonde.

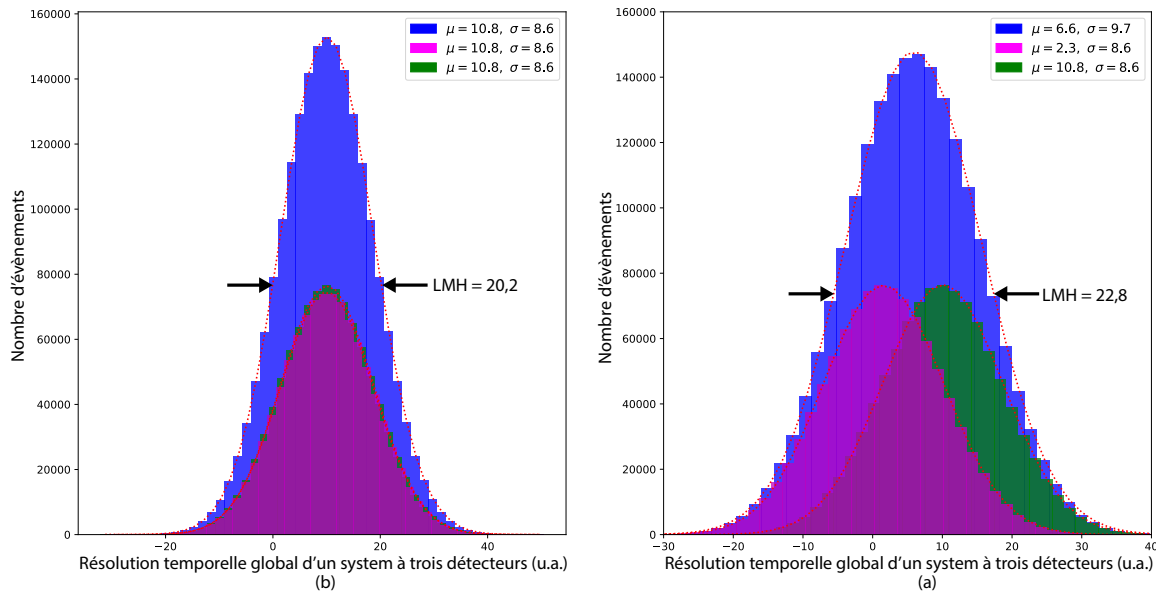


Figure 3.3 Résolution temporelle globale d'un système à 3 détecteurs alignés (a) et désalignés (b).

3.3 Conclusion

La grande majorité des méthodes d'alignement se basent sur de longues acquisitions en combinaison avec un algorithme itératif. Ces méthodes ont l'avantage de ne pas avoir besoin de modifications matérielles du scanner. En effet, l'acquisition se fait avec une source radioactive qui peut être une mire ou une tige. Dans certains cas, la source servant au calcul d'atténuation est utilisée pour faire l'alignement. Les inconvénients de ces méthodes sont leur temps d'acquisition long et les ressources informatiques nécessaires au traitement des données. Ce problème peut être contourné en ayant une référence temporelle absolue sur l'émission d'un positron pour calculer le temps que l'information met à arriver dans le système de traitement du scanner. Ceci est possible grâce à la sonde d'alignement temporel. Il faut toutefois modifier le matériel du scanner pour recevoir les informations de la sonde. Plusieurs modèles de sondes existent déjà mais elles nécessitent un système externe de traitement des données pour calculer les étampes de temps. Le projet de recherche vise donc à concevoir une méthode d'alignement automatique à l'aide d'une sonde d'alignement temporel qui embarque l'électronique de traitement du signal ainsi que le micrologiciel dans le scanner pour corriger les délais mesurés par la sonde.

CHAPITRE 4

Le LabPET II

Les résultats présentés dans ce document ont été obtenus à l'aide du scanner LabPET II. Ce scanner est développé en partenariat entre le GRAMS et le CIMS et s'inscrit dans la lignée des scanners TEP développés à Sherbrooke [3, 32] depuis les années 90. Il est doté d'une architecture modulaire qui permet plusieurs géométries de scanners pour accommoder les besoins des chercheurs (souris : 6 144 détecteurs, lapin : 55 296 détecteurs). Les modules de détection à la pointe de la technologie lui confèrent une résolution submillimétrique [21]. Ce chapitre présente l'architecture générale du LabPET II dédié à la souris ayant servi aux tests de la sonde d'alignement.

4.1 Module de détection

Les modules de détection du LabPET II sont constitués de scintillateurs LYSO de $1,12 \times 1,12 \times 10,6 \text{ mm}^3$. Ces scintillateurs sont regroupés en matrices de 4×8 collées à une matrice de photodiodes à avalanche. Les signaux issus de ces PDA sont acheminés à un circuit intégré à application spécifique (ASIC) à travers un circuit imprimé qui regroupe quatre matrices de scintillateurs (figure 4.1)

Les ASIC utilisés dans les modules de détection ont été conçus au GRAMS et regroupent l'électronique analogique et numérique requise pour la mesure du temps et de l'énergie [2]. Cette dernière s'effectue à l'aide de la technique du temps au-dessus d'un seuil (TOT).

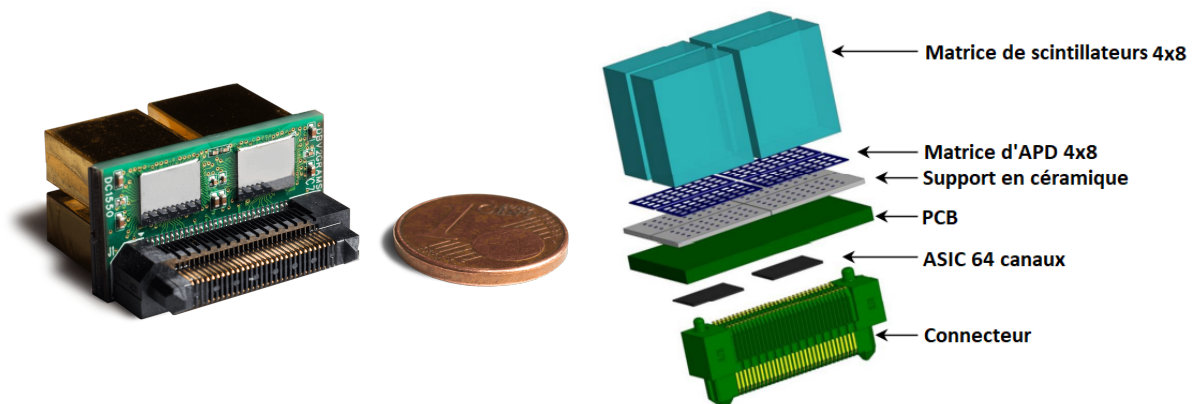


Figure 4.1 Module de détection du LabPET II regroupant 128 pixels avec sa vue éclatée [5, 20].

Quant à la mesure du temps, elle découle des étampes de temps requises pour la TOT. La figure 4.2 représente l'architecture d'un canal de conditionnement ainsi que le circuit utilisé pour l'estampille temporelle et la mesure de l'énergie.

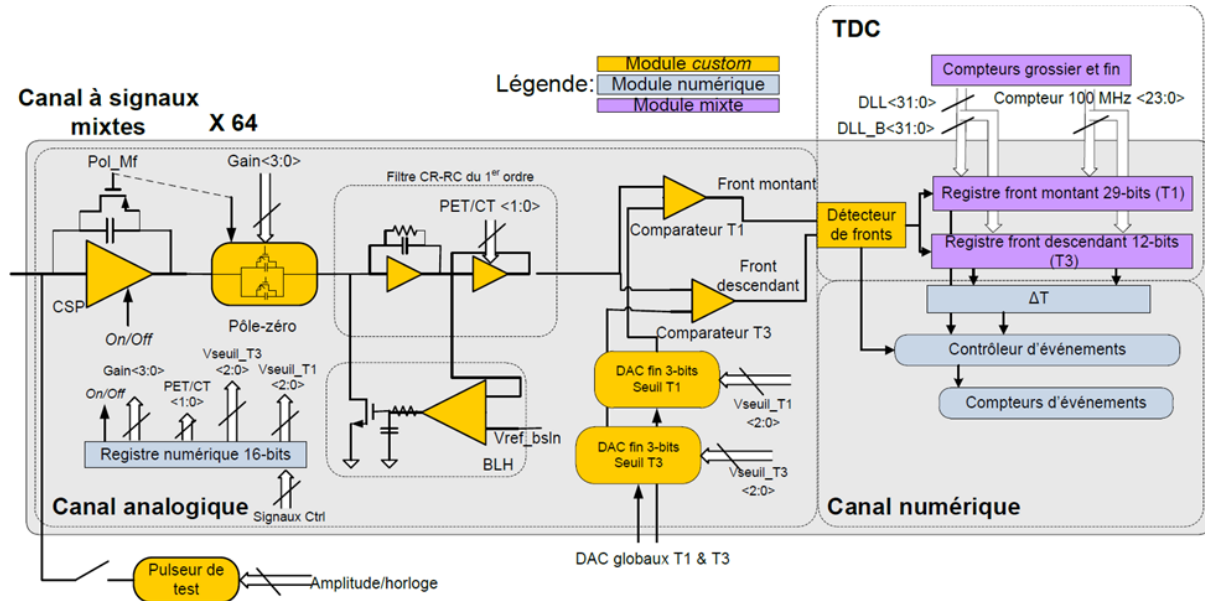


Figure 4.2 Schéma de la chaîne d'acquisition analogique de l'ASIC du LabPET II [2].

4.2 Système d'acquisition

Le système d'acquisition du LabPET II se base sur une architecture modulaire pour pouvoir s'adapter à plusieurs géométries. Dans le cas du LabPET II souris, les signaux de quatre modules de détecteurs sont concentrés dans une carte de traitement embarqué des signaux (par la suite cette carte sera appelée languette) (figure 4.3). Le travail de la languette consiste à trier les événements issus des ASIC pour former un flux d'événements ordonné dans le temps. C'est dans cette carte que la correction des événements (temps, énergie) est effectuée en temps réel avant le triage. La languette permet aussi la communication avec les ASIC pour configurer les seuils de détection ainsi que les tensions de polarisation des PDA.

Les flux d'événements triés par la languette aboutissent dans la carte de coïncidence (figure 4.4). Cette carte a pour objectif de centraliser les événements provenant des 12 languettes formant le LabPET II souris. Les flux de données provenant des languettes sont introduits dans un arbre de tri permettant de concentrer les 12 flux en un seul. Ces événements triés sont alors transmis à l'algorithme de coïncidence qui apparie les simples

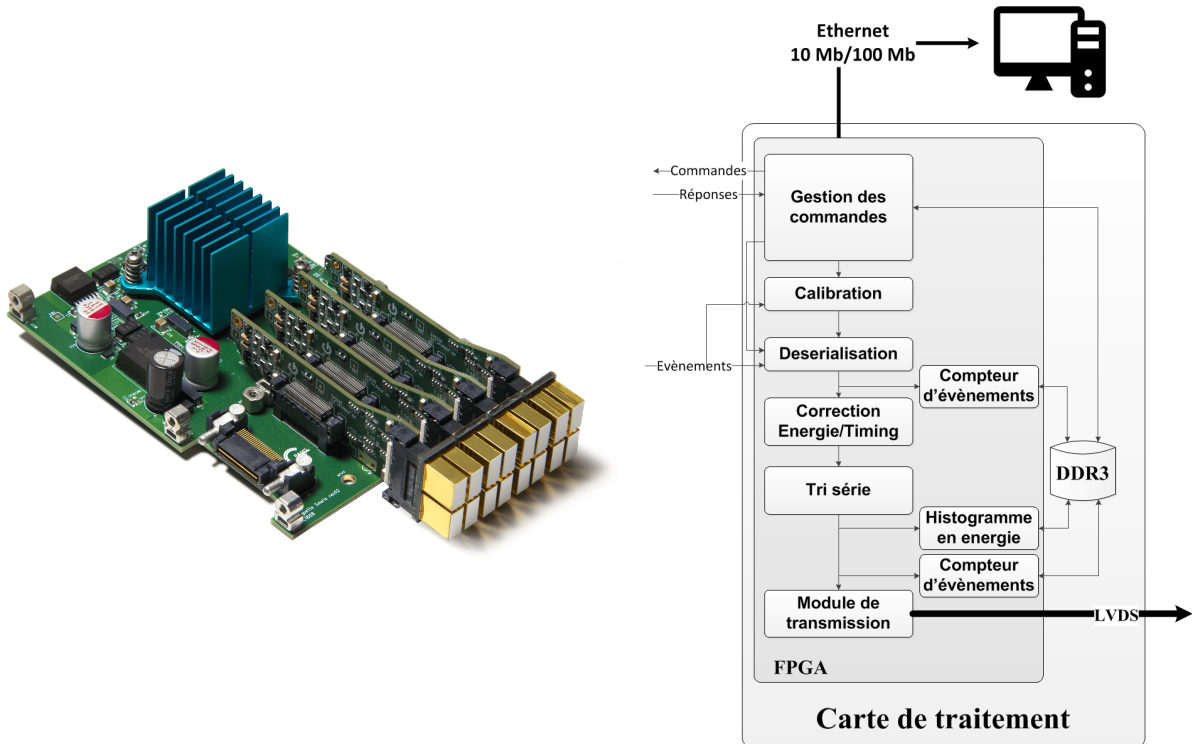


Figure 4.3 Carte de traitement des signaux embarqué avec son architecture micrologicielle [42]

en coïncidences. Ces coïncidences sont enfin transmises à un ordinateur de contrôle à l'aide d'un lien Ethernet optique de 1 Gb/s.

4.3 Estampilles temporelles dans un FPGA

Le FPGA de la carte de coïncidence permet de former les estampilles temporelles des événements de la sonde d'alignement. Dans le micrologiciel du LabPET II, les événements sont représentés par 64 bits de données (figure 4.5) contenant l'estampille fine avec un pas de 312,5 ps, la représentation ToT de l'énergie, l'adresse et une estampille grossière avec un pas de 5 ms.

Les événements provenant de la sonde sont encodés avec quelques modifications : l'adresse est fixée à 0x1FFFF et l'énergie ToT à 0x000 (figure 4.6 signal jaune). Le reste de l'évènement est composé du compteur grossier fourni par le FPGA de la carte de coïncidence et du compteur fin fourni par le module de conversion temporelle réalisé durant ce projet de maîtrise à l'intérieur d'un FPGA. Ce module prend en entrée quatre copies du signal numérique provenant de la détection d'un positron dans la sonde (figure 4.6 signal vert). Dans le FPGA ces signaux passent par des modules de délais fixés à 0 ps, 312,5 ps, 625 ps

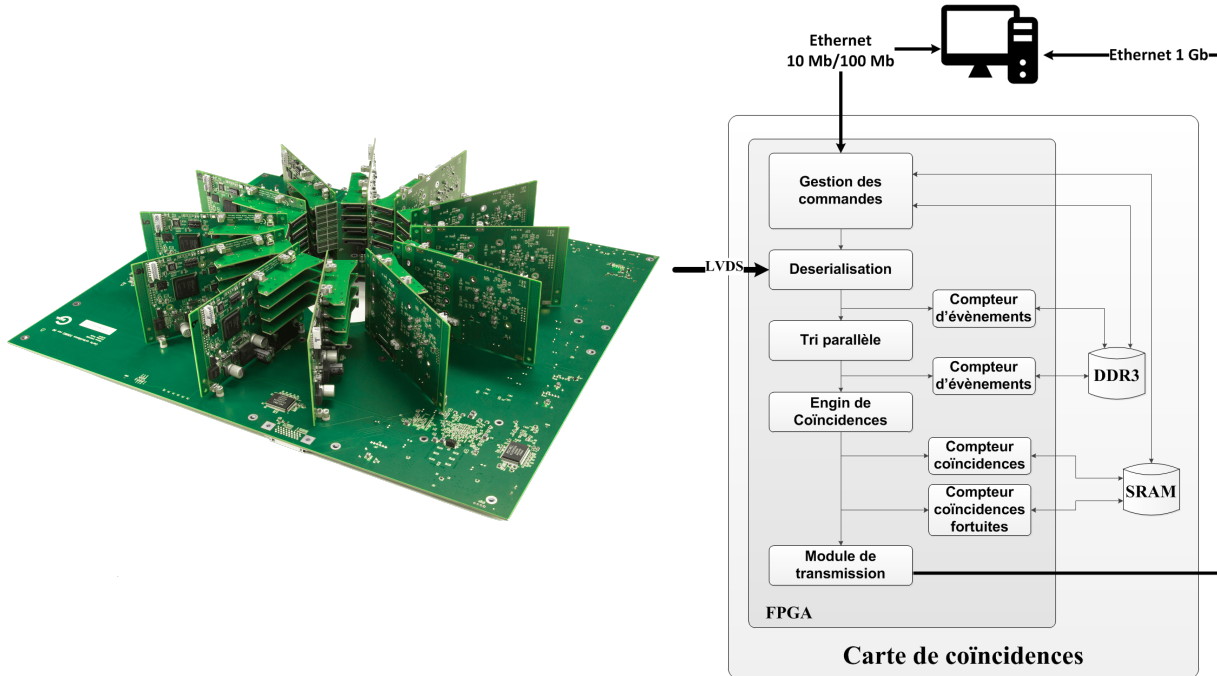


Figure 4.4 Carte de coïncidences avec son architecture micrologicielle [42].

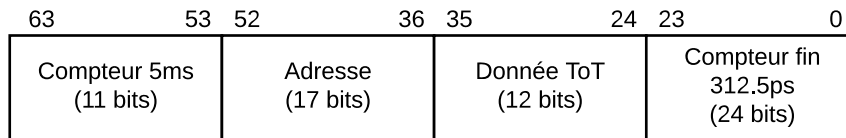


Figure 4.5 Représentation binaire d'un évènement TEP dans le LabPET II.

et 937,5 ps (figure 4.6 signaux orange). Puis chacun de ces signaux retardés est introduit dans un désérialiseur à double rythme de donnée (*DDR*). Ces modules de délais et de désérialisation sont inclus dans le circuit d'entrée du FPGA et par conséquent rendent la précision de l'estampille indépendante du placement dans le FPGA. L'estampille fine est générée à partir des 16 bits de sortie des désérialiseur à la façon d'un code thermométrique (figure 4.6 signaux rouges) en suivant la table de correspondance 4.1.

4.4 Conclusion

Ce chapitre montre à quel point le LabPET II est un scanner à la pointe de la technologie. Son architecture modulaire le rend versatile et la taille de ses pixels lui confère une résolution spatiale exceptionnelle. Pour obtenir ces caractéristiques, le LabPET II nécessite une grande quantité de canaux de détection (entre 6000 et 60000) rendant l'alignement temporel long et compliqué avec les méthodes traditionnelles ; cela justifie l'utilisation d'une sonde d'alignement temporel pour cette procédure.

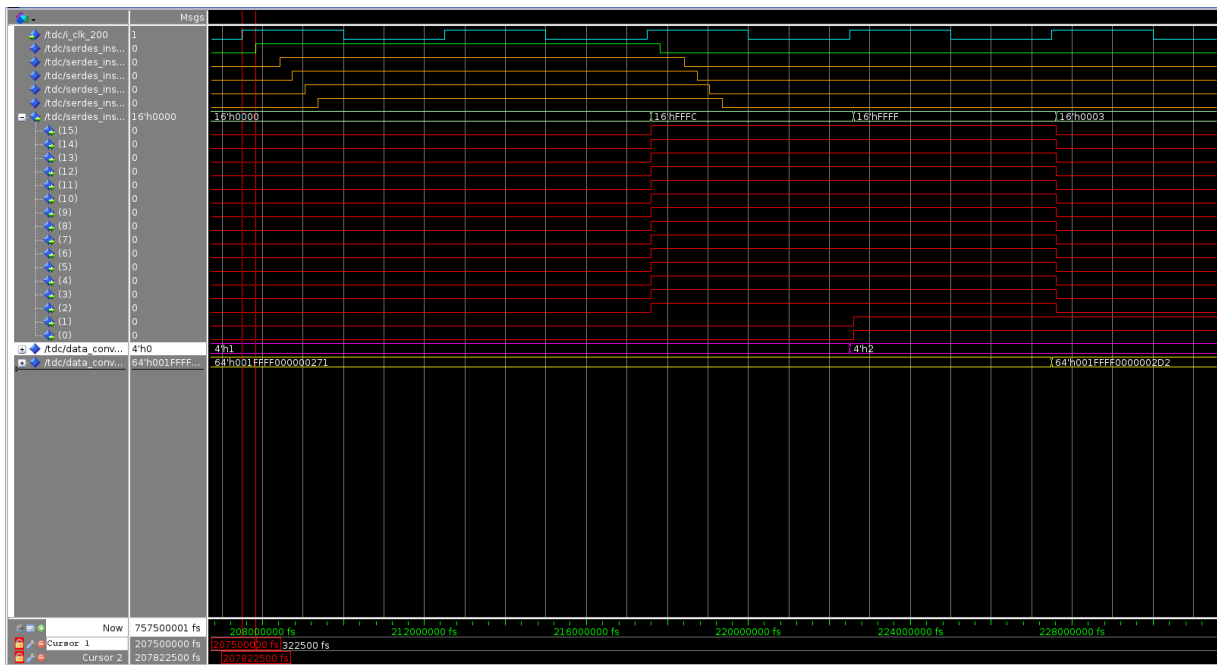


Figure 4.6 Signaux internes du convertisseur temps numérique lors de la simulation d'un pulse (vert) décalé de 322,5 ps par rapport à l'horloge principale (cyan).

Tableau 4.1 Table de correspondance pour la conversion temps numérique des évènements de la sonde temporelle.

Code désérialiseur	Code TDC	Temps (ps)
0xFFFFE	0x1	312,5
0xFFFFC	0x2	625
0xFFFF8	0x3	937,5
0xFFFF0	0x4	1250
0xFFFE0	0x5	1562,5
0xFFFC0	0x6	1875
0xFF80	0x7	2187,5
0xFF00	0x8	2500
0xFE00	0x9	2812,5
0xFC00	0xA	3125
0xF800	0xB	3437,5
0xF000	0xC	3750
0xE000	0xD	4062,5
0xC000	0xE	4375
0x8000	0xF	4687,5
0xFFFF	0x0	0

CHAPITRE 5

SYSTÈME D'ALIGNEMENT PAR SONDE TEMPORELLE POUR LE LABPET II

5.1 Avant-propos

Auteurs et affiliation :

- Arnaud Samson - Étudiant à la maîtrise, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électrique et de génie informatique.
- Jonathan Bouchard - Étudiant à la maîtrise, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électrique et de génie informatique.
- Christian Thibaudeau - Postdoctorant, Université de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Centre d'imagerie médicale de Sherbrooke
- Émilie Gaudin - Étudiante au doctorat, Université de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Centre d'imagerie médicale de Sherbrooke
- Caroline Paulin - Technicienne en électronique, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électrique et de génie informatique.
- Roger Lecomte - Professeur titulaire, Université de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Centre d'imagerie médicale de Sherbrooke
- Réjean Fontaine - Professeur titulaire, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électrique et de génie informatique.

Date de soumission : 21 Septembre 2017

État de l'acceptation : En évaluation par l'éditeur

Revue : Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section A Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment

Titre en français : Une méthode automatisée et évolutive basée sur sonde pour l'alignement temporel du scanner LabPET II.

Contribution de cet article au mémoire :

Cet article décrit l'architecture ainsi que le fonctionnement du système d'alignement à base de la sonde temporelle proposée dans ce mémoire. Il contient également une évaluation

des performances de l'approche proposée, effectuée à l'aide du scanner LabPET II pour souris, comportant 6144 détecteurs. L'article constitue le travail central du mémoire.

Résumé français :

Une méthode d'alignement temporel basée sur une sonde temporelle a été développée pour corriger la dispersion temporelle entre les canaux de coïncidence du LabPET II ; un scanner de tomographie d'émission par positrons basé sur la technologie des photodiodes à avalanche. La sonde temporelle a été développée pour détecter directement l'énergie cinétique d'un positron, qui génère ainsi une référence temporelle absolue sur le moment de l'émission. La différence de temps entre la sonde et les détecteurs est enregistrée par le micrologiciel du scanner pour calculer la dispersion temporelle entre tous les détecteurs du scanner. Ensuite, les corrections temporelles sont appliquées en temps réel à tous les événements provenant des détecteurs du scanner durant une acquisition TEP. Cela a pour effet d'aligner tous les spectres de coïncidences du scanner et ainsi améliorer la résolution temporelle globale du scanner. Après avoir appliqué cette méthode d'alignement à un scanner LabPET II, l'alignement des 6144 détecteurs du scanner a été effectué en moins de 15 minutes et a montré une amélioration de la résolution temporelle de 47 %. La résolution temporelle globale du scanner est passée de 7 ns à 3,7 ns largeurs à mi-hauteur.

5.2 Article

A Fully Automated and Scalable Timing Probe-Based Method for Time Alignment of the LabPET II Scanners

5.2.1 Abstract

A fully automated time alignment method based on a positron timing probe was developed to correct the channel-to-channel coincidence time dispersion of the LabPET II avalanche photodiode-based positron emission tomography (PET) scanners. The timing probe was designed to directly detect positrons and generate an absolute time reference. The probe-to-channel coincidences are recorded and processed using firmware embedded in the scanner hardware to compute the time differences between detector channels. The time corrections are then applied in real-time to each event in every channel during PET data acquisition to align all coincidence time spectra, thus enhancing the scanner time resolution. When applied to the mouse version of the LabPET II scanner, the calibration of 6 144 channels was performed in less than 15 min and showed a 47% improvement on the overall time resolution of the scanner, decreasing from 7 ns to 3.7 ns full width at half maximum (FWHM).

5.2.2 Introduction

Time of arrival of 511 keV photons in detectors is a key measurement in PET scanners. This information is mandatory to detect true coincidences. Inherent statistical fluctuations in photon generation, electronic noise, time walk due to amplitude range, systematic deviation arising from signal propagation, and rising edge variations resulting from stray capacitance are all factors affecting the overall time resolution. While the two former can only be improved by better optical and electronic designs, the latter can be quantified and be compensated for in the acquisition pipeline. A variety of methods already exist to perform these corrections, using a phantom placed at the scanner center [26, 35, 36] or a rotating source combined with software collimation to acquire time spectra for all lines of response (LOR) in the scanner [34, 37, 47]. An iterative algorithm is then applied to the data to align the coincidence time peaks by adjusting the delay of every individual channel. However, these methods require long acquisition periods to collect enough statistics.

Another method [54] uses the background activity of LSO in conjunction with software collimation when the scanner is not in use. Park et al. [45] proposed a different approach by using a linear least squares method on a normal scan acquisition. Unfortunately, the matrix needed to compute the offset delays requires 42 GB for 384 detection channels. The matrix can be reduced by using only the portion of the LOR going through the field of view (FOV), but can hardly be applied to scanners with a larger number of detection channels. Similar methods [17, 38, 51, 63] solve the problem analytically. Those methods do not require extra acquisition procedures nor additional hardware to perform the calibration, but need list-mode data from a normal scan containing sufficient statistics (5,000,000 coincidence events for the method presented by Freese et al. [17]). Large statistics can be tedious to gather in scanners with a significant number of detectors. To overcome the aforementioned problems, the use of a timing probe has been proposed to provide an absolute time reference [3, 24, 62]. This is done by directly detecting the positron emitted by a radioactive source embedded in a fast scintillator prior to its annihilation. The coincidences between the positron-triggered probe and 511-keV-triggered detectors of the scanner are then used to generate timing spectra where the position of the coincidence peak is used to compute the systematic deviation between channels.

So far, timing probes were designed as standalone systems able to generate timestamps that can be recombined with the scanner data [3, 24, 62]. These probes amplify, shape and mitigate energy discrepancies with a constant fraction discriminator prior to generating a digital pulse that is fed to a time-to-digital converter (TDC) to timestamp the event. Such hardware makes timing probes bulky and quite impractical to perform time calibration.

This paper proposes to embed the analog signal processing (i.e. amplification, filtering and triggering) inside the probe body to improve its manoeuvrability and to use the timestamp generation unit inside the scanner along with the coincidence engine to simplify the time alignment procedure.

5.2.3 Materials and Methods

A mouse version of the LabPET II scanner made of 32 rings of 192 detectors having an inner diameter of 79 mm and an axial length of 50 mm [4, 16, 42] (Fig. 5.1) was used to test the new probe and the calibration procedure. This scanner is based on detection modules consisting of 4 arrays of 4 x 8 LYSO crystals ($1.12 \times 1.12 \times 10.6 \text{ mm}^3$), each coupled to matching 4 x 8 avalanche photodiode (APD) arrays to achieve individual pixel readout. Each of the 128 APD detectors is individually wired to an electronic channel embedded into two 64-channel application-specific integrated circuits (ASIC) surface-mounted on the

backside of a PCB interposer (Fig. 5.2). Signals from the detection modules are routed to an FPGA-embedded signal processing unit (SPU) that can handle from 4 to 12 detector modules, depending on the scanner axial length. The SPU applies the time correction, sorts out chronologically and merges all events from the detector modules. Depending on the scanner diameter, from 12 to 36 SPU are fanned-in to a coincidence, communication and gating unit (CCGU) through low-voltage differential signaling (LVDS) links. A high-speed Ethernet link connects the scanner to a remote PC for configuration and data extraction. The significant number of detection channels (6 000 to 55 000) of the mouse to rabbit versions of the LabPET II scanners would make the existing time calibration methods very tedious.

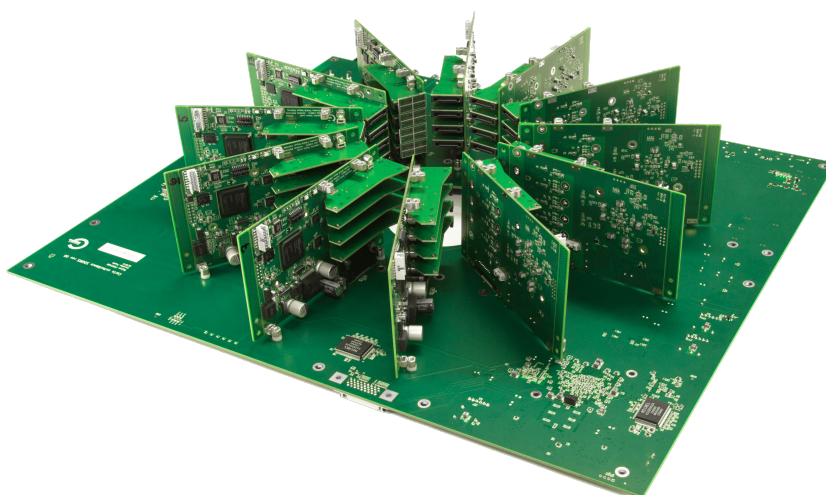


Figure 5.1 The mouse version of the LabPET II scanner.

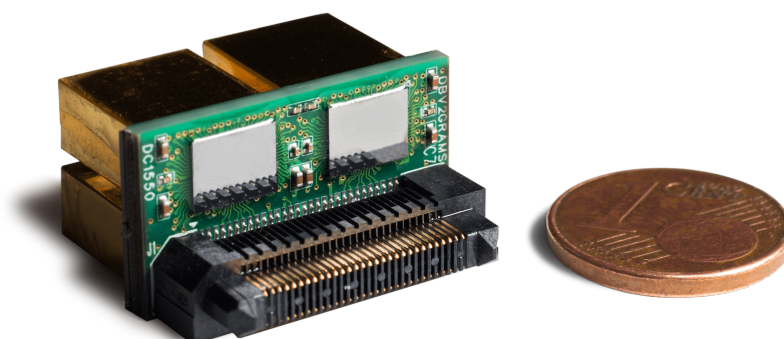


Figure 5.2 LabPET II detection module.

Timing Probe

The timing probe (Fig. 5.3) used to perform the calibration consists of a 8-mm diameter sensitive area photomultiplier tube (PMT) (H10721-210, Hamamatsu) coupled to a 2 ml glass vial (National Scientific, C4000-1, Clear Target DP Vials) containing a liquid scintillation cocktail (Ultima Gold®, PerkinElmer) loaded with a positron emitting radioisotope, such as ^{18}F , ^{64}Cu or ^{68}Ga . The interaction of the positron with the liquid scintillator provides a fast absolute time reference of the β^+ disintegrations inside the vial. The PMT output signal is amplified and fed to a custom-built constant fraction discriminator (CFD) based on a high-speed comparator (ADCMP552, Analog Devices) to compensate for the pulse amplitude (Fig. 5.4). The fraction f of the signal was set to 54 % to compensate for the input noise, and the delay t_p to 1 ns using an analog delay line (RG-316, 210.82 mm, Fairview Microwave). These values were selected analytically to get the best timing discrimination over a wide dynamic range. A comparator enables the selection of events with sufficient energy and a 10-ns monostable circuit generates suitable digital pulses for the time-to-digital converter located in the scanner. A LVDS link in a HDMI cable transmits the pulses from the probe to the CCGU. The same cable is used to provide the 24 V supply to the probe PCB alongwith the I²C control signals for the analog threshold. The 24 V is stepped-down to 5 V for the PMT module which generate his HV internally.

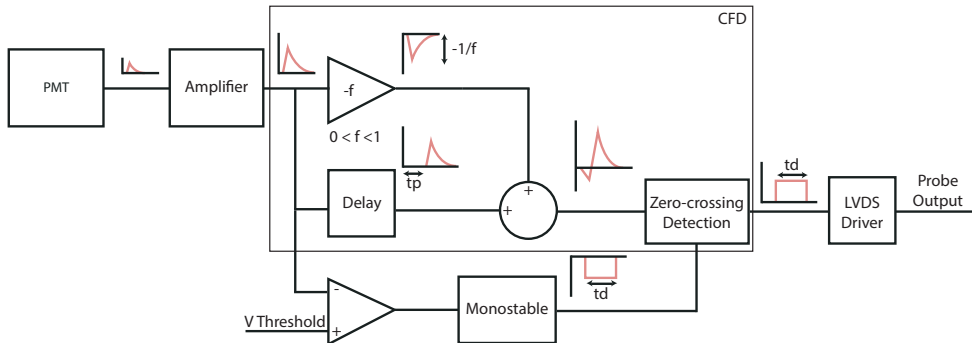


Figure 5.4 Timing probe electronic architecture.

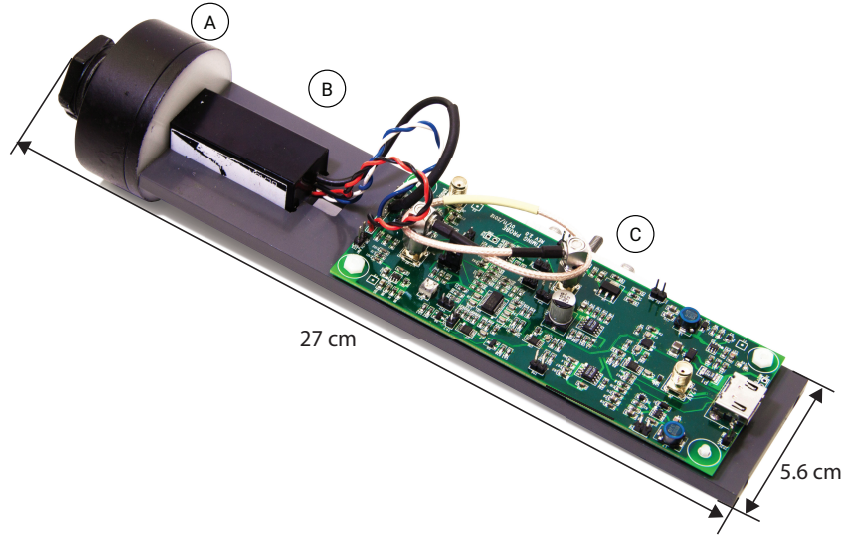


Figure 5.3 Timing probe without the protective shield : A) liquid scintillator vial enclosed in an opaque plastic sheath, B) PMT and C) probe electronics.

Time Stamping

A 312.5 ps resolution TDC [1] within the CCGU timestamps the probe signals using the deserializers located in the I/O fabrics of the CCGU's FPGA (XC7A200T, Artix 7, Xilinx). The TDC relies on replicating the probe signal into four identical signals through a high-speed fan out buffer (8SLVD1208NBGI, IDT) on the CCGU. The signals then enter the FPGA through Xilinx IDELAY2 modules located in the input tiles of the CCGU's FPGA, where four fixed delays (0 ps, 312.5 ps, 625 ps and 937.5 ps) are applied to each signal. These delays divide the half period of the 400-MHz sampling clock in four. The delayed signals are fed into four double data rate deserializers (ISERDES2), which sample the input signals on each edge of the sampling clock and therefore generating a 16-bit thermometric code related to the global clock of the scanner (Fig. 5.5) with a bin width of 312.5 ps. The thermometric code is transformed to a 4-bit linear code which is appended to a 20-bit coarse counter value clocked at 200 MHz. All timestamps are ultimately sent to the coincidence engine.

Calibration Procedure

For the time alignment process, the probe is introduced into the scanner field of view (FOV) (Fig. 5.6). During this procedure, the coincidence engine records only matching events between the probe and all channels in a wide time window (20 ns). The coincidence events are then written in a file. Histograms of probe-to-channel coincidences are then created and smoothed with a moving average filter (MAF). The same filter is applied

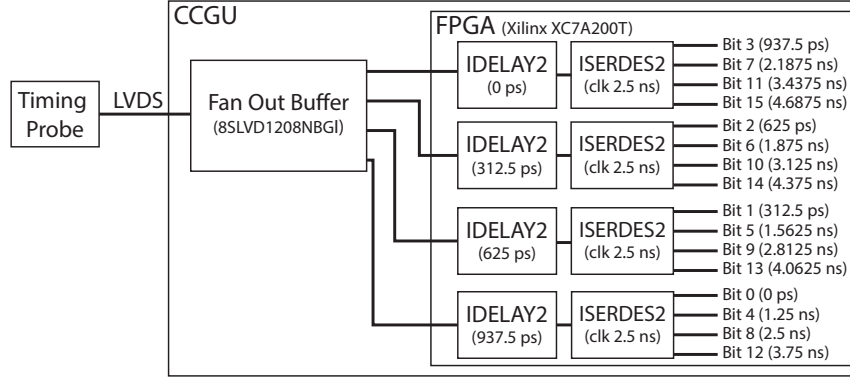


Figure 5.5 Implementation of the 312.5 ps TDC inside a Xilinx Artix 7 for the LabPET II scanner.

to all channels, thus creating the same offset in timing delay. The mean position of the coincidence peak in the histograms is extracted, sent back to the SPU through an Ethernet link and stored into lookup tables as a number of 312.5 ps steps. During a typical PET acquisition, each recorded timestamp from a detection channel is corrected with the corresponding time offset from the lookup table before being sent to the serial sorting tree and then the coincidence engine.

Probe to Channel System Performance

The coincidence time resolution between the probe and the detection module was measured using a delay generator (Berkeley Nucleonics Model 745). The signal of the delay generator was split and fed to the timing probe through a RC network ($\tau = 81$ ns) to mimic the PMT output signal and into one of the inputs of the ASIC using a capacitive plate to mimic a dirac pulse in the charge sensitive preamplifier. The probe time jitter was also measured using a high-precision oscilloscope (MSO-X 91304A, Agilent Technologies). An acquisition was performed using this setup to gather 4.5M events.

Effect on Overall Time Resolution

The overall time resolution of the system before and after the calibration was evaluated with three measurements. First, a control data acquisition was performed to measure the overall time resolution of the scanner prior to calibration. The timing alignment was then performed using the probe and the methodology described in section 5.2.3. Finally, an acquisition similar to the first one was repeated after the calibration data were uploaded in the look-up table and subtracted from the event timestamp to evaluate the effect on the overall time resolution. These three steps took place in the same session to avoid environmental effects on the resolution. The first and last acquisition were made using a

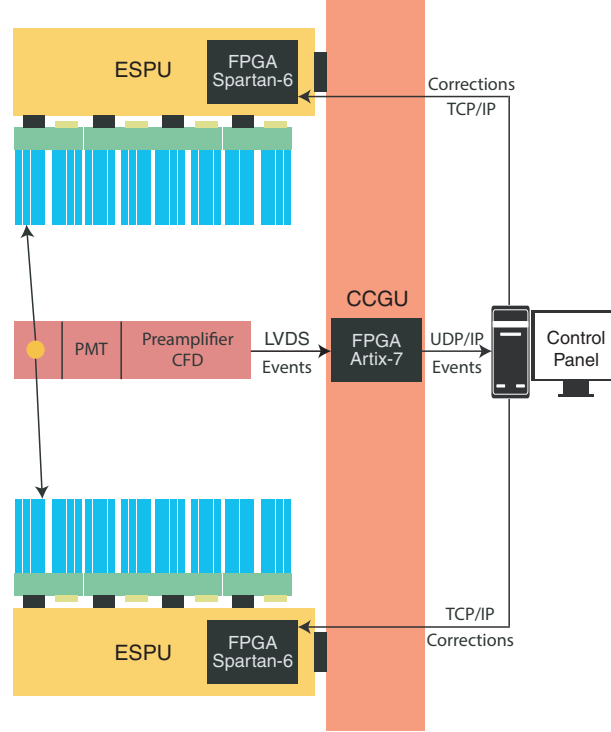


Figure 5.6 Calibration configuration.

^{68}Ge rod source (10.9 MBq) at the center of the scanner during 60 min with a low energy threshold set to 500 keV. The first acquisition contained 39M coincidences while the second one had 40M events. The random floor was removed in all acquisitions by subtracting the average of the first bins in the histograms. The calibration was performed on the scanner using the probe loaded with 2.3 MBq of ^{18}F -FDG during 50 min.

Calibration Duration

The optimal calibration duration was investigated by comparing the correction coefficients after each minute of the 50 min probe acquisition. The mean difference between each set of correction coefficients was computed using the following formula :

$$D(t) = \frac{\sum_{n=1}^N |C_n(t) - C_n(t+1)|}{N}$$

where $D(t)$ represents the mean difference between the coefficients at times t and $t+1$ and $C_n(t)$ is the measured coefficient for detection channel n at time t . N is the total number of detection channel in the scanner.

5.2.4 Results

Probe to Channel System Performance

The intrinsic probe-to-channel time resolution was estimated to be 0.44 ns FWHM (Fig. 5.7). The probe time jitter was measured at 20 ps, which is well under the 312.5 ps resolution of the TDC.

Effect on Overall Time Resolution

Data acquisition before and after the calibration shows a decrease from 7 ns FWHM to 3.7 ns FWHM of the overall time spread, an improvement of 46.6 % on the global time resolution of the scanner (Fig. 5.8).

The distribution of the correction coefficients across the scanner resulting from the calibration is shown in figures 5.9 and 5.10.

Calibration Duration

Figure 5.11 shows the mean difference between coefficients as a function of acquisition duration, allowing the optimal calibration time to be determined. After approximatively 15 min, the correction coefficients converged and the mean difference between coefficients after additional one-minute acquisition became less than 1 %.

5.2.5 Discussion

The requirements of this project were to make the existing [3] timing probe calibration method fully automated and compatible with the new LabPET II line of scanners without sacrificing performance. These objectives were met, as shown by the results obtained with the mouse-size model of the scanner. The calibration of all 6144 channels can be performed in about 15 min and a net gain of 46.6 % of the overall scanner time resolution was achieved. When compared to iterative techniques and other probe-based methods (Table 1), the proposed time calibration procedure is as efficient as, or better than, previously reported approaches for a 4-fold higher channel density. The method is scalable to larger size scanners with an increased number of channels without any changes, since the data acquisition and processing procedures are fully embedded in the scanner hardware and firmware.

An interesting outcome from the time calibration procedure is the ability to locate faulty detector channels, appearing as a bump between -10 ns and -5 ns on the right of the coincidence time peak in figure 5.9 and as dark pixels in figure 5.10, as well as inappro-

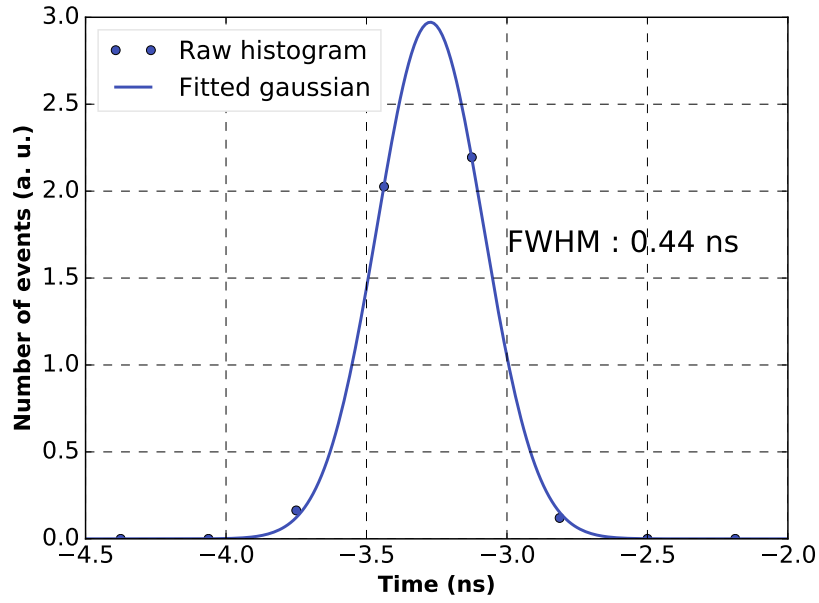


Figure 5.7 Time spectrum of the calibration probe in coincidence with one channel of the scanner measured using a test pulse. The measured time resolution estimated from the gaussian fit to the raw data is 0.44 ns FWHM.

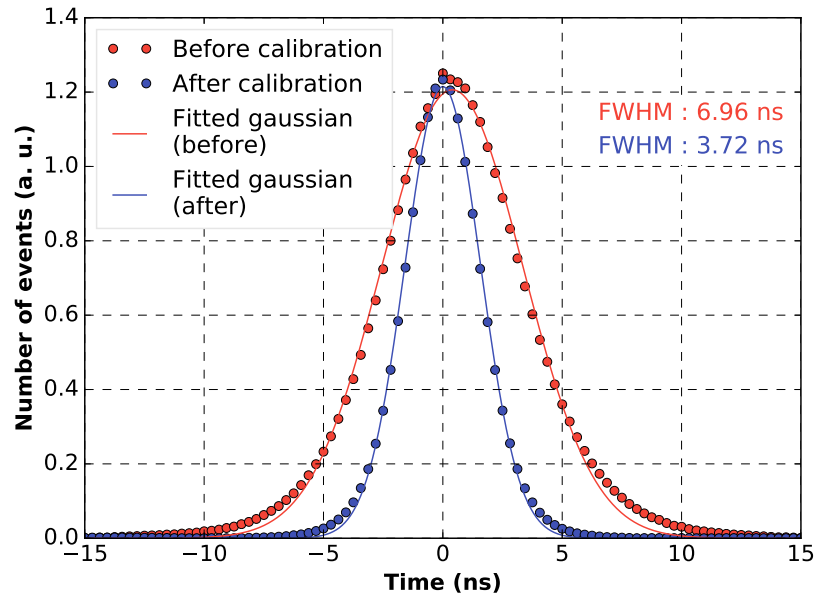


Figure 5.8 Overall time spectra of the scanner before and after the calibration showing the improvement in time resolution.

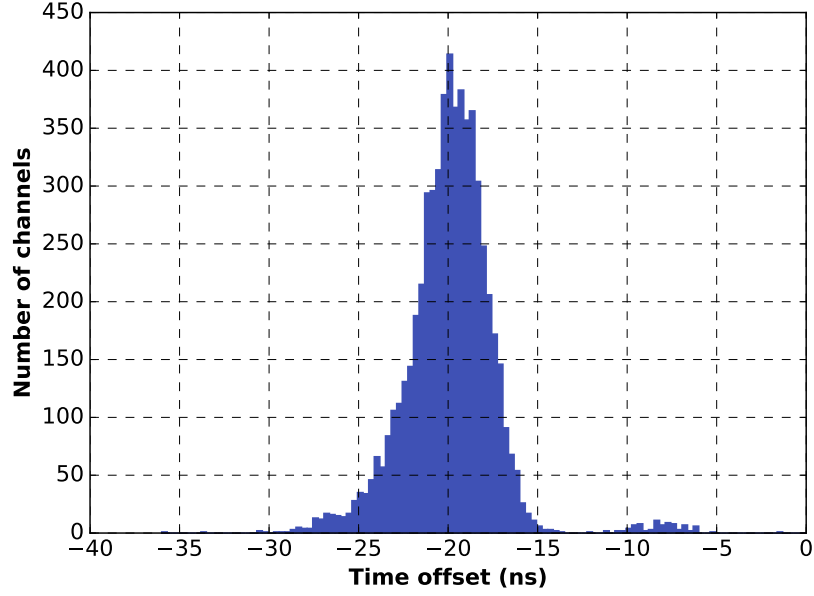


Figure 5.9 Distribution of correction coefficients across the scanner.

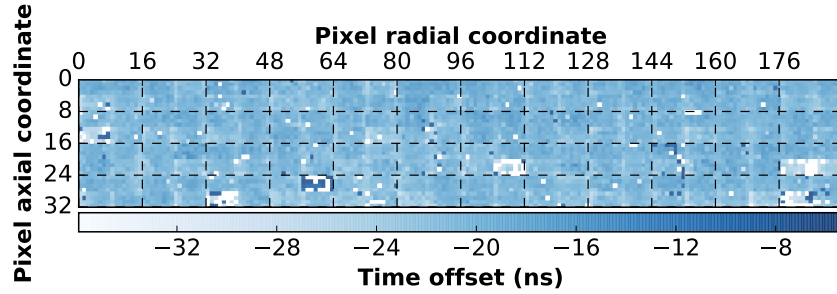


Figure 5.10 Value of the correction coefficient for the 6144 pixels of the mouse version of the LabPET II scanner.

Table 5.1 Comparison of different calibration methods.

Method	Nb of Detectors	Duration	Time Resolution Gain
This paper	6,144 APD	15 min	-47%
Central rod [35]	176 PMT	30 min	-30%
Probe LabPET4 [3]	1,536 APD	15 min	-32%
Crystal activity [54]	32,448 Crystals	1 h	-

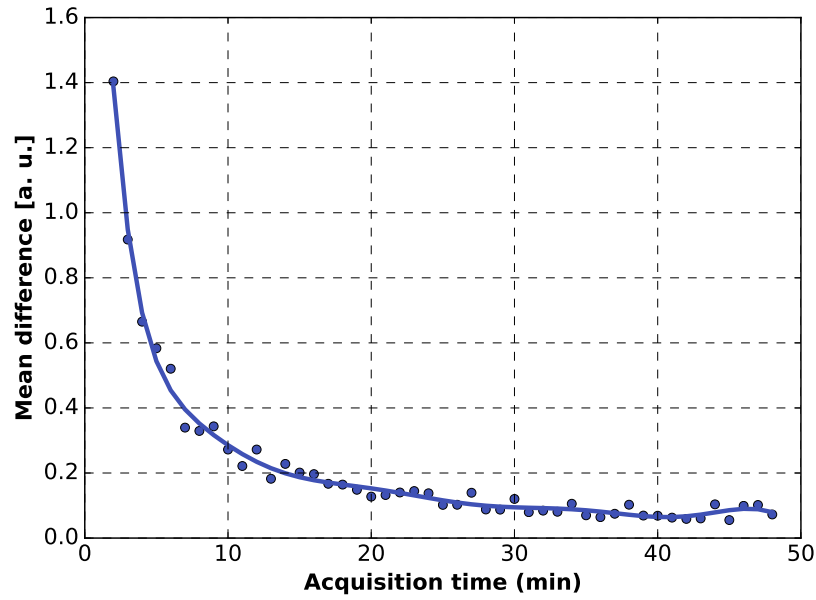


Figure 5.11 Mean difference between coefficient sets as a function of probe acquisition duration.

priately biased APD arrays (see for example, radial 56-64 and axial 24-28 pixels in figure 5.10). A manual correction of the HV bias value overriding the automatic procedure can usually fix the problem.

The calibration procedure can also serve as a health evaluation method for the scanner. As an example, Figure 5.10 shows the value of the time offset for each individual pixel detector of the scanner, where white pixels were clearly offset. These pixels were attributed an offset of 0 ns by the calibration procedure and were disabled to improve the scanner overall time resolution. Further developments are underway to enhance the automated biasing procedures and, therefore, limit the number of faulty channels.

5.2.6 Conclusion

Based on the existing [3] timing probe calibration method, a fully embedded and automated technique has been developed to calibrate the LabPET II. This new implementation of the timing probe shows the potential scalability of the method for increased number of detection channels.

Acknowledgments

This work was supported in part by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Fond de Recherche du Québec - Nature et Technologie (FRQNT),

the Regroupement Stratégique en Microsystèmes du Québec (ReSMIQ) and CMC Microsystems.

CHAPITRE 6

Discussion

La mise en œuvre d’une approche d’alignement automatisée et intégrée implique la conception de plusieurs systèmes devant fonctionner en harmonie pour effectuer un alignement de qualité et ainsi améliorer significativement la résolution temporelle du scanner. Les travaux présentés dans ce mémoire ont prouvé que l’utilisation d’une sonde temporelle détectant directement les positrons permet d’obtenir une amélioration significative de la résolution temporelle du scanner lors de l’alignement de celui-ci. Cependant, dans le but de perfectionner cette méthode, certains composants de la procédure doivent être évalués et améliorés. Ce chapitre s’attarde à exposer ces composants ainsi que des pistes d’amélioration. Par la suite, une comparaison de la méthode avec des méthodes existantes est effectuée.

6.1 Problèmes rencontrés

Lors des premiers tests en laboratoire effectués avec la sonde temporelle, un problème de synchronisation entre les estampilles temporelles provenant de la sonde et celle provenant des détecteurs a été identifié. Les estampilles temporelles du scanner sont composées de trois parties : la première est un compteur fin de quatre bits, la deuxième est un compteur grossier et enfin la dernière est un compteur qui s’incrémente toutes les 5 ms. Le problème de synchronisation se produit sur le compteur de 5 ms et provient du fait que l’estampille temporelle des événements de la sonde est effectuée dans le FPGA de la carte de coïncidence. En effet, ce compteur est contrôlé par un signal de synchronisation transmis à tous les FPGA du scanner ainsi qu’aux ASIC et il est généré par le FPGA de la carte de coïncidence. Cependant, un délai est introduit dans ce signal par les retransmetteurs situés entre le FPGA de la carte de coïncidence et les autres FPGA. C’est pourquoi les estampilles temporelles provenant des détecteurs sont retardées par rapport à celles provenant de la sonde. Ce problème peut facilement être réglé en utilisant une boucle de rétroaction sur le FPGA de la coïncidence pour synchroniser le signal utilisé dans celui-ci.

Le deuxième problème constaté lors des essais de la sonde vient du fait que les événements provenant des détecteurs passent une certaine période de temps dans l’algorithme de tri du scanner alors que les événements provenant de la sonde sont introduits directement dans l’engin de coïncidence. Cela a pour effet de créer une désynchronisation des événements

à l'entrée de l'engin de coïncidence. Pour remédier à ce problème, un délai fixe doit être appliqué aux événements provenant de la sonde, mais le calcul de ce délai est complexe. Pour trouver ce délai, la méthode utilisée fut d'enregistrer une série d'événements uniques provenant à la fois de la sonde et des détecteurs pour calculer la différence de temps entre l'arrivée d'un événement de la sonde et l'arrivée de ceux provenant des détecteurs. Ce procédé manuel allonge la procédure d'alignement, c'est pourquoi il est nécessaire de développer un algorithme d'ajustement du délai pour la sonde.

Enfin, l'utilisation de la sonde avec le scanner souris s'est avéré difficile à cause de ses dimensions physiques. En effet, le diamètre du scanner est de 79 mm, ce qui ne laisse pas beaucoup de place pour introduire la sonde au centre de celui-ci. Le tube photomultiplicateur utilisé par la sonde est un choix de conception qui a été effectué antérieurement à ce projet, basé sur la facilité d'utilisation et le prix de ce module. Cependant, il serait possible d'utiliser un photodétecteur plus petit de type SiPM pour réduire la taille de la sonde et possiblement améliorer sa précision temporelle. Enfin, le circuit imprimé pourrait être réduit en enlevant les mécanismes de déverminage électronique qui ont été ajoutés pour faciliter le développement de la sonde et en augmentant la densité des composants électroniques.

6.2 Comparaison de la méthode

L'alignement à l'aide d'une sonde temporelle s'est avérée efficace sur le LabPET II et a permis d'obtenir les résultats escomptés. Elle permet ainsi une nette amélioration de la résolution temporelle du scanner avec une courte acquisition. Il est vrai que les techniques analytiques sont intéressantes car elles ne nécessitent pas de modifications matérielles et permettent d'aligner le scanner en moins d'une heure. Cependant, ces techniques peuvent être difficiles à mettre en place et requièrent des ressources de calcul importantes pour des scanners avec un grand nombre de canaux de détection. De plus, une retombée intéressante pour l'utilisation de la sonde a été mise en valeur par l'article présenté dans ce mémoire et cela provient du fait que la sonde d'alignement permet d'estimer la résolution intrinsèque de chaque canal de détection du scanner ce qui n'est pas possible avec les autres méthodes. Cette mesure permet d'obtenir un état de santé des détecteurs du scanner ainsi qu'une information sur la justesse des réglages de tension de polarisation, des seuils et des gains mis en place sur ces détecteurs. L'approche de la sonde temporelle permet d'envisager non seulement un alignement temporel, mais aussi un réglage automatisé de ces paramètres.

CHAPITRE 7

CONCLUSION

Ce document présente le travail effectué au GRAMS en collaboration avec le CIMS durant la conception et la mise en œuvre d’une méthode d’alignement automatique pour le scanner LabPET II. Cette méthode d’alignement a pour objectif d’aligner les informations temporelles du scanner de manière simple, rapide et efficace.

7.1 Sommaire

Le deuxième chapitre de ce document a permis de comprendre le fonctionnement de la tomographie d’émission par positrons, notamment, comment à partir de l’annihilation d’un positron il est possible de reconstruire des images permettant d’observer les mécanismes du vivant. Ce chapitre a permis de comprendre les différentes étapes nécessaires à la détection des photons qui résultent de l’annihilation d’un positron. Cette détection passe par une série de transformations et d’analyse : du photon d’annihilation aux photons de scintillation, à la conversion de ces photons de scintillation en signal électrique, pour finir par la mesure de l’énergie ainsi que l’attribution d’une estampe temporelle du photon d’annihilation. Par la suite, ce chapitre décrit comment à partir de l’énergie et du temps d’arrivée des photons d’annihilation il est possible à l’aide d’un algorithme de coïncidences de trier les événements pour ne garder que l’information utile à la reconstruction des images. Enfin, ce chapitre a mis en évidence l’importance de la précision de la mesure temporelle des photons d’annihilation pour obtenir des images de bonne qualité.

Le troisième chapitre a mis l’accent sur la résolution temporelle d’un scanner. Ce paramètre permet de déterminer la précision d’un scanner pour mesurer le temps. Dans ce chapitre, nous avons vu que toutes les étapes de la chaîne d’acquisition peuvent contribuer à une dégradation de la mesure temporelle. Cette dégradation prend place dans la conversion du signal lumineux en signal électrique et se poursuit dans la numérisation de ce signal. Nous avons vu que la synchronisation de tous ces signaux est critique pour obtenir la meilleure résolution temporelle dans un scanner. C’est pourquoi l’alignement temporel permet de résoudre ce problème en mesurant les variations de délai temporel entre tous les détecteurs d’un scanner pour ensuite compenser ces variations dans l’électronique de traitement du signal numérique. Enfin, ce chapitre a permis d’exposer les différentes méthodes qui existent pour aligner un scanner.

Le quatrième chapitre a permis d'introduire brièvement le LabPET II ; un scanner avec une résolution spatiale submillimétrique. Dans ce chapitre, les différents composants de ce scanner et les divers processus de traitement des informations ont été présentés afin de mieux comprendre comment l'alignement d'un tel scanner a été effectuée.

Le cinquième chapitre est un article soumis dans la revue "Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A" qui présente les résultats obtenus lors de l'alignement du LabPET II souris. Ces résultats montrent que l'alignement de ce scanner à l'aide d'une sonde d'alignement temporel est réalisable avec une acquisition de 15 minutes. De plus, l'alignement de ce scanner a permis un gain dans la résolution temporelle globale de 47%. Enfin, dans la discussion de l'article, la méthode d'alignement temporel présentée dans ce mémoire a été comparée à d'autres méthodes et montre qu'elle est aussi efficace que les méthodes qui existent actuellement.

7.2 Retour sur les objectifs et les contributions originales

L'objectif principal de ce projet était de concevoir une méthode d'alignement temporel automatisée et intégrée au scanner LabPET II. Cet objectif a été séparé en deux objectifs secondaires :

- Concevoir l'électronique nécessaire au fonctionnement de la sonde d'alignement temporel dans le scanner LabPET II.
- Modifier le micrologiciel du scanner pour recevoir et traiter les informations de la sonde pour enfin déterminer les coefficients de correction temporelle à appliquer dans le scanner.

Comme cela a été mentionné dans le chapitre quatre, tous ces objectifs ont été atteints, car l'alignement du LabPET II a pu être effectuée à l'aide de la sonde d'alignement temporel. Cet alignement a permis une amélioration de la résolution temporelle de 47%.

7.3 Travaux futurs

Comme cela a été mentionné dans le chapitre quatre, le LabPET II est un scanner modulaire qui peut prendre plusieurs configurations. Le GRAMS et le CIMS travaillent actuellement sur la conception d'un scanner de grande envergure pour étudier le fonctionnement du cerveau humain. Ce scanner devrait regrouper près de 150 000 canaux de détection. Avec un nombre aussi important de détecteurs, les méthodes d'alignement conventionnelles

sont presque impossibles à utiliser à cause du nombre gigantesque de lignes de réponses du scanner. C'est pourquoi, l'utilisation de la sonde pour toute la gamme des scanners LabPET II sera incontournable. De plus, la sonde d'alignement utilisée pour les travaux présentés dans ce mémoire est à l'état de prototype. Une révision, pour densifier l'électronique et pour optimiser les coûts de fabrication, sera nécessaire pour en faire une version commercialisable. Un système de fixation de la sonde au scanner devra être étudié pour rendre l'utilisation de cette dernière plus facile pour les techniciens de laboratoire qui entretiennent les scanners au jour le jour. Ce système de fixation devra être combiné avec un boîtier ergonomique pour protéger l'électronique délicate de la sonde. Enfin un algorithme de configuration des tensions de polarisation et des gains des PDA devrait être créé en utilisant les données de la sonde pour permettre une maximisation des performances du scanner.

LISTE DES RÉFÉRENCES

- [1] Arpin, L., Bergeron, M., Tetrault, M.-A., Lecomte, R. et Fontaine, R. (2010). A Sub-Nanosecond Time Interval Detection System Using FPGA Embedded I/O Resources. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 57, numéro 2, p. 519–524.
- [2] Arpin, L., Koua, K., Panier, S., Bouziri, H., Abidi, M., Attouch, M. W. B., Paulin, C., Maillé, P., Geoffroy, C., Lecomte, R., Pratte, J.-F. et Fontaine, R. (2011). Embedded real time digital signal processing unit for a 64-channel PET detector module. Dans *2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. IEEE, p. 1545–1550.
- [3] Bergeron, M., Cadorette, J., Beaudoin, J.-F., Lepage, M. D., Robert, G., Selivanov, V., Tetrault, M.-A., Viscogliosi, N., Norenberg, J. P., Fontaine, R. et Lecomte, R. (2009). Performance Evaluation of the LabPET APD-Based Digital PET Scanner. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 56, numéro 1, p. 10–16.
- [4] Bergeron, M., Pepin, C. M., Arpin, L., Leroux, J.-D., Tétrault, M.-A., Viscogliosi, N., Fontaine, R. et Lecomte, R. (2009). A handy time alignment probe for timing calibration of PET scanners. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, volume 599, numéro 1, p. 113–117.
- [5] Bergeron, M., Thibaudeau, C., Cadorette, J., Tétrault, M. A., Pepin, C. M., Clerk-Lamallice, J., Loignon-Houle, F., Davies, M., Dautet, H., Deschamps, P., Fontaine, R. et Lecomte, R. (2015). LabPET II, an APD-based Detector Module with PET and Counting CT Imaging Capabilities. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 62, numéro 3, p. 756–765.
- [6] Bradley, W. G. (2008). History of medical imaging. *Proceedings of the American Philosophical Society*, volume 152, numéro 3, p. 349–61.
- [7] Budinger, T. F. (1998). PET instrumentation : What are the limits? *Seminars in Nuclear Medicine*, volume 28, numéro 3, p. 247–267.
- [8] Cañadas, M., Embid, M., Lage, E., Desco, M., Vaquero, J. J. et Pérez, J. M. (2011). NEMA NU 4-2008 performance measurements of two commercial small-animal PET scanners : ClearPET and rPET-1. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 58, numéro 1 PART 1, p. 58–65.
- [9] Coleman, R. E. (2001). PET in lung cancer staging. *Q. J. Nucl. Med.*, volume 45, numéro 3, p. 231–234.
- [10] Compton, A. H. (1923). A Quantum Theory of the Scattering of X-rays by Light Elements. *Physical Review*, volume 21, numéro 5, p. 483–502.

-
- [11] Derenzo, S. E. (1986). Mathematical Removal of Positron Range Blurring in High Resolution Tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 33, numéro 1, p. 565–569.
- [12] Derenzo, S. E., Choong, W.-S. et Moses, W. W. (2014). Fundamental limits of scintillation detector timing precision. *Physics in Medicine and Biology*, volume 59, numéro 13, p. 3261–3286.
- [13] Derenzo, S. E., Moses, W. W., Huesman, R. H. et Budinger, T. F. (1993). Critical instrumentation issues for <2 mm resolution, high sensitivity brain PET. Dans Uemura, K., Lassen, N. A., Jones, T. et Kanno, I., *Quantification of Brain Function : Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET*. Elsevier, p. 25–40.
- [14] Divoli, A., Erlandsson, K., Dickson, J., Flower, M. A. et Ott, R. J. (2004). Estimation of random coincidences from the prompt pet data. Dans *IEEE Symposium Conference Record Nuclear Science 2004.*, volume 6. IEEE, p. 3703–3707 Vol. 6.
- [15] Eitzman, D., Al-Aouar, Z., Kanter, H. L., vom Dahl, J., Kirsh, M., Deeb, G. M. et Schwaiger, M. (1992). Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, volume 20, numéro 3, p. 559–565.
- [16] Fontaine, R., Arpin, L., Paulin, C., Koua, K., Njejimana, L., Thibaudeau, C., Beaudoin, J.-F., Cadorette, J., Panier, S., Abidi, M., Bouchard, J., Jürgensen, N., Tétrault, M.-A., Bergeron, M., Gaudin, E., Bérard, P., Charest, J., Paillé, M., Samson, A., Lauzier-Trépanier, P.-Y., w. Attouch, Rossignol, J., Gaudreault, M., Forest, K., Viscogliosi, N., Berthelot, F., Pepin, C., Michaud, J.-B., Pratte, J.-F. et Lecomte, R. (2016). The hardware architecture of the LabPET II-mouse, a highly integrated APD-based PET scanner. Dans *2016 IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf. (2016 NSS/MIC)*. IEEE, p. M06–2.
- [17] Freese, D. L., Hsu, D. F. C., Innes, D. et Levin, C. S. (2017). Robust Timing Calibration for PET Using L1-Norm Minimization. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, volume 36, numéro 7, p. 1418–1426.
- [18] Fujiwara, T., Takahashi, H., Shimazoe, K. et Shi, B. (2010). Multi-Level Time-Over-Threshold Method for Energy Resolving Multi-Channel Systems. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 57, numéro 5, p. 2545–2548.
- [19] Gambhir, S. S., Czernin, J., Schwimmer, J., Silverman, D. H. S., Coleman, R. E. et Phelps, M. E. (2001). A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. *J. Nucl. Med.*, volume 42, numéro 5_suppl, p. 1S–93.
- [20] Gaudin, E., Arpin, L., Bouchard, J., Paillé, M., Bouziri, H., Bergeron, M., Pepin, C. M., Cadorette, J., Fontaine, R. et Lecomte, R. (2015). Performance characterization of a dual-threshold time-over-threshold APD-based detector front-end module for PET imaging. Dans *2015 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. IEEE, p. 1–3.
-

-
- [21] Gaudin, É., Thibaudeau, C., Arpin, L., Leroux, J.-D., Dufour Forget, D., Beaudoin, J.-F., Cadorette, J., Paille, M., Pepin, C. M., Koua, K. C., Samson, A., Bouchard, J., Paulin, C., Fontaine, R. et Lecomte, R. (2017). Imaging Performace of a Submillimetric Spatial Resolution APD-Based Preclinical PET Scanner Dedicated to Mouse Imaging. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*. IEEE, p. x.
- [22] Godinez, F., Gong, K., Zhou, J., Judenhofer, M. S., Chaudhari, A. J. et Badawi, R. D. (2017). Development of an ultra high resolution pet scanner for imaging rodent paws : Pawpet. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, volume Accès anticipé, numéro x, p. x.
- [23] Hamamatsu (2017). Signal-to-noise ratio in microscope cameras. Dans Hamamatsu, *Hamamatsu*. https://www.hamamatsu.com/us/en/community/optical_sensors/articles/signal-to-noise_ratio_in_microscope_cameras/index.html (page consultée le 28-11-2017).
- [24] Hancock, J. et Thompson, C. (2010). Evaluation of an instrument to improve PET timing alignment. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, volume 620, numéro 2-3, p. 343–350.
- [25] Hendrick, R. E. (2007). *Breast MRI : Fundamentals and Technical Aspects*. Springer Science & Business Media, 254 p.
- [26] Hongdi Li, Chao Wang, Shaohui An, Xingyu Lu, Yun Dong, Shitao Liu, Baghaei, H., Yuxuan Zhang, Ramirez, R. et Wai-Hoi Wong (2015). An Accurate Timing Alignment Method With Time-to-Digital Converter Linearity Calibration for High-Resolution TOF PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 62, numéro 3, p. 799–804.
- [27] Jones, S. C., Greenberg, J. H., Dann, R., Robinson, G. D., Kushner, M., Alavi, A. et Reivich, M. (1985). Cerebral blood flow with the continuous infusion of oxygen-15-labeled water. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, volume 5, numéro 4, p. 566–75.
- [28] Knoll, G. F. (2010). Radiation Detection and Measurment - APD. Dans *Radiation Detection and Measurment - 4th ed*. Wiley, p. x.
- [29] Ko, G. B., Yoon, H. S., Kwon, S. I., Lee, C. M., Ito, M., Hong, S. J., Lee, D. S. et Lee, J. S. (2013). Development of a front-end analog circuit for multi-channel SiPM readout and performance verification for various PET detector designs. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, volume 703, p. 38–44.
-

-
- [30] Langner, J. (2008). *Event-Driven Motion Compensation in Positron Emission Tomography : Development of a Clinically Applicable Method*. Thèse de doctorat, Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, University of Technology Dresden, Germany, <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:14-qucosa-23509>, 7 p.
- [31] Lecomte, R., Cadorette, J., Richard, P., Rodrigue, S. et Rouleau, D. (1994). Design and engineering aspects of a high resolution positron tomograph for small animal imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 41, numéro 4, p. 1446–1452.
- [32] Lecomte, R., Cadorette, J., Rodrigue, S., Lapointe, D., Rouleau, D., Bentourkia, M., Yao, R. et Msaki, P. (1996). Initial results from the sherbrooke avalanche photodiode positron tomograph. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 43, numéro 3, p. 1952–1957.
- [33] Lenox, M., Atkins, B., Pressley, D., McFarland, A., Newport, D. et Siegel, S. B. (2006). Digital Time Alignment of High Resolution PET Inveon Block Detectors. Dans *2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, volume 4. IEEE, p. 2450–2453.
- [34] Lenox, M., Burbar, Z., Young, J., Gremillion, T. et Knoess, C. (2002). Coincidence time alignment of high resolution planar detectors. Dans *2002 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, volume 2. IEEE, p. 956–959.
- [35] Lenox, M., Gremillion, T., Miller, S. et Young, J. (2001). Coincidence time alignment for planar pixellated positron emission tomography detector arrays. Dans *2001 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (Cat. No.01CH37310)*, volume 4. IEEE, p. 1952–1954.
- [36] Li, X., Burr, K. C., Wang, G. C., Du, H. et Gagnon, D. (2016). Timing calibration for time-of-flight pet using positron-emitting isotopes and annihilation targets. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 63, numéro 3, p. 1351–1358.
- [37] Luo, D., Williams, J., Limkeman, M., Cook, M., Oswalt, E., Feilen, M. et McDaniel, D. (2002). Crystal-based coincidence timing calibration for PET scanner. Dans *2002 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, volume 3. IEEE, p. 1676–1680.
- [38] Mann, A., Paul, S., Tapfer, A., Spanoudaki, V. et Ziegler, S. (2009). A computing efficient PET time calibration method based on pseudoinverse matrices. Dans *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*. IEEE, p. 3889–3892.
- [39] McElroy, D. P., Thompson, C. J., Spanoudaki, V. et Ziegler, S. I. (2007). Use of a Central Positron Emitting Reference Source to Improve the Timing Alignment of a Singles List-Mode Small Animal PET Scanner. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 54, numéro 1, p. 50–54.
- [40] Michaud, J.-B., Tetrault, M.-A., Beaudoin, J.-F., Cadorette, J., Leroux, J.-D., Brunet, C.-A., Lecomte, R. et Fontaine, R. (2015). Sensitivity Increase Through a Neural
-

- Network Method for LOR Recovery of ICS Triple Coincidences in High-Resolution Pixelated- Detectors PET Scanners. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 62, numéro 1, p. 82–94.
- [41] Moses, W. et Ullisch, M. (2006). Factors influencing timing resolution in a commercial LSO PET camera. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 53, numéro 1, p. 78–85.
- [42] Njejimana, L., Arpin, L., Thibaudeau, C., Jürgensen, N., Bouziri, H., Tétrault, M. A., Viscogliosi, N., Paulin, C., Lecomte, R. et Fontaine, R. (2016). Firmware architecture of the data acquisition system for the labpet ii mouse scanner. Dans *2016 IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD)*. IEEE, p. 1–3.
- [43] Njejimana, L., Tétrault, M.-A., Arpin, L., Burghgraeve, A., Maille, P., Lavoie, J.-C., Paulin, C., Koua, K. C., Bouziri, H., Panier, S., Ben Attouch, M. W., Abidi, M., Cadorette, J., Pratte, J.-F., Lecomte, R. et Fontaine, R. (2013). Design of a Real-Time FPGA-Based Data Acquisition Architecture for the LabPET II : An APD-Based Scanner Dedicated to Small Animal PET Imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 60, numéro 5, p. 3633–3638.
- [44] Nordberg, A. (2004). PET imaging of amyloid in Alzheimer’s disease. *The Lancet. Neurology*, volume 3, numéro 9, p. 519–27.
- [45] Park, S.-J., Southekal, S., Purschke, M., Junnarkar, S. S., Pratte, J.-F., Stoll, S. P., Woody, C. L., Schlyer, D. J. et Vaska, P. (2008). Digital Coincidence Processing for the RatCAP Conscious Rat Brain PET Scanner. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 55, numéro 1, p. 510–515.
- [46] Pepin, C., St-Pierre, C., Forgues, J.-C., Kurata, Y., Shimura, N., Usui, T., Takeyama, T., Ishibashi, H. et Lecomte, R. (2007). Physical characterization of the LabPETTM LGSO and LYSO scintillators. Dans *2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, volume 3. IEEE, p. 2292–2295.
- [47] Perkins, A., Werner, M., Kuhn, A., Surti, S., Muehllehner, G. et Karp, J. (2005). Time of Flight Coincidence Timing Calibration Techniques Using Radioactive Sources. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2005*, volume 5. IEEE, p. 2488–2491.
- [48] Peterson, T. E. et Furenlid, L. R. (2011). SPECT detectors : the Anger Camera and beyond. *Physics in medicine and biology*, volume 56, numéro 17, p. R145–82.
- [49] Pomper, M. et Hammoud, D. (2004). Positron emission tomography in molecular imaging. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, volume 23, numéro 4, p. 28–37.
- [50] Prasad, R., Ratib, O. et Zaidi, H. (2011). NEMA NU-04-based performance characteristics of the LabPET-8TM small animal PET scanner. Dans *2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. IEEE, p. 3654–3660.
-

-
- [51] Reynolds, P. D., Olcott, P. D., Pratz, G., Lau, F. W. Y. et Levin, C. S. (2011). Convex Optimization of Coincidence Time Resolution for a High-Resolution PET System. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, volume 30, numéro 2, p. 391–400.
- [52] Rohren, E. M., Turkington, T. G. et Coleman, R. E. (2004). Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*, volume 231, numéro 2, p. 305–32.
- [53] Roncali, E. et Cherry, S. R. (2011). Application of silicon photomultipliers to positron emission tomography. *Annals of Biomedical Engineering*, volume 39, numéro 4, p. 1358–1377.
- [54] Rothfuss, H., Moor, A., Young, J., Panin, V. et Hayden, C. (2013). Time alignment of time of flight positron emission tomography using the background activity of LSO. Dans *2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2013 NSS/MIC)*. IEEE, p. 1–3.
- [55] Saint-Gobain Ceramics & Plastics, I. (2002). BaF₂ Barium Fluoride Scintillation Material. Dans Saint-Gobain Ceramics & Plastics, I., *Saint-Gobin Crystals*. <http://www.crystals.saint-gobain.com/uploadedFiles/SG-Crystals/Documents/BariumFluorideDataSheet.pdf> (page consultée le 20-08-2015).
- [56] Saint-Gobain Ceramics & Plastics, I. (2004). BGO Bismuth Germanate Scintillation Material. Dans Saint-Gobain Ceramics & Plastics, I., *Saint-Gobin Crystals*. <http://www.crystals.saint-gobain.com/uploadedFiles/SG-Crystals/Documents/BGOdatasheet.pdf> (page consultée le 20-08-2015).
- [57] Saint-Gobain Ceramics & Plastics, I. (2005). NaI(Tl) and Polyscin® NaI(Tl) Sodium Iodide Scintillation Material. Dans Saint-Gobain Ceramics & Plastics, I., *Saint-Gobin Crystals*. [http://www.crystals.saint-gobain.com/uploadedFiles/SG-Crystals/Documents/NaI\(Tl\)DataSheet.pdf](http://www.crystals.saint-gobain.com/uploadedFiles/SG-Crystals/Documents/NaI(Tl)DataSheet.pdf) (page consultée le 20-08-2015).
- [58] Schepis, T., Gaemperli, O., Treyer, V., Valenta, I., Burger, C., Koepfli, P., Namdar, M., Adachi, I., Alkadhi, H. et Kaufmann, P. A. (2007). Absolute quantification of myocardial blood flow with ¹³N-ammonia and 3-dimensional PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, volume 48, numéro 11, p. 1783–9.
- [59] Seidel, J., Vaquero, J., Siegel, S., Gandler, W. et Green, M. (1999). Depth identification accuracy of a three layer phoswich PET detector module. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 46, numéro 3, p. 485–490.
- [60] Simon R. Cherry, James A. Sorenson, M. E. P. (2012). *Physics in Nuclear Medicine*, 4^e édition. Elsevier Health Sciences, 544 p.
- [61] Szanda, I., Mackewn, J., Patay, G., Major, P., Sunassee, K., Mullen, G. E., Nemeth, G., Haemisch, Y., Blower, P. J. et Marsden, P. K. (2011). National Electrical Manufacturers Association NU-4 performance evaluation of the PET component of the NanoPET/CT preclinical PET/CT scanner. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, volume 52, numéro 11, p. 1741–1748.
-

-
- [62] Thompson, C., Camborde, M.-L. et Casey, M. (2005). A central positron source to perform the timing alignment of detectors in a PET scanner. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 52, numéro 5, p. 1300–1304.
 - [63] Werner, M. E. et Karp, J. S. (2013). TOF PET offset calibration from clinical data. *Physics in Medicine and Biology*, volume 58, numéro 12, p. 4031–4046.
 - [64] Yoshinaga, K., Klein, R. et Tamaki, N. (2010). Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging—From basic aspects to clinical applications. *Journal of Cardiology*, volume 55, numéro 2, p. 163–173.
-

